

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1966 . N° 65

L'OSTEOMALACIE
(A propos de 34 observations)

Travail du service du Professeur G. VIGNON

THÈSE
présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON
et soutenue publiquement le 9 Juin 1966
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Paul CHAPUY

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 15 Mai 1935 à LYON



F. ANDRE
5 rue Bugeaud
LYON

L'OSTEOMALACIE
(A propos de 34 observations)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553403_0012

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

DE LYON

Année 1966 . N° 65

L'OSTEOMALACIE
(A propos de 34 observations)

Travail du service du Professeur G. VIGNON

THÈSE
présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON
et soutenue publiquement le 9 Juin 1966
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Paul CHAPUY

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 15 Mai 1935 à LYON



F. ANDRE

5 rue Bugeaud

LYON

UNIVERSITEIT VAN LEIDEN

1871

1871

L'OSTEOMALACIE (A propos de 34 observations)

Par M. le Dr. J. M. G. VAN DER WOUDE

1871

1871

Le 12 Janvier 1871, la Faculté de Médecine de la Université de Leiden

et le Collège de Médecins de la même Université

ont nommé M. le Dr. J. M. G. VAN DER WOUDE



1871

1871

1871



1871

1871

1871

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : M. M. LEVRAT

M. L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - MOURIQUAND - GARIN - GATE - MARTIN - GABRIELLE -
SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET - POLLOSSON - ENSELME -
WERTHEIMER - SARROUY.

PROFESSEURS

MM.

CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (Détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVN	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio- phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatolo- gique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie

MM.

PEYCELON	Clinique chirurgicale B
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Clinique médicale infantile B
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
MATHIEU	Clinique gynécologique
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
CIER André	Pharmacodynamie
VINDENT D.	Biochimie appliquée
X...	Chimie biologique et médicale
X...	Clinique chirurgicale B
X...	Clinique médicale infantile B
X...	Pathologie chirurgicale
X...	Bactériologie

MM.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Pathologie métabolique et rénale

MM.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
De SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail
THIVOLET	Hygiène

MM.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

CREYSSSEL Roger	Chimie biologique
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie Biologique
MALLEIN	Chimie analytique
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-radiologie
FLEURETTE	Bactériologie

MM.

FAVRE-GILLY
RIFFAT
FLANDROIS
ROLLET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Hématologie
Hygiène
Physiologie
Pharmacie galénique

MM.

MARION Pierre
BONAMOUR
de MOURGUES Georges
DEVIC
DUMONT Martial
DURAND
FRANCILLON
SAUBIER
SCHOTT
ALLEGRE
CHASSARD
FAYSSE
GAILLARD
GARDE
HUGONNIER
MORNEX
MOUNIER-KUHN Alain
NORMAND
PERRIN André
DUMAS
GARMIER
NOEL
SCHNEPP
NOTTER

AGREGES EN EXERCICE

Chirurgie générale
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Médecine générale
Obstétrique
Urologie
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Neuro-psychiatrie
Neuro-chirurgie
Electro-radiologie
Orthopédie
Oto-rhino-laryngologie
Médecine générale
Ophtalmologie
Médecine générale
Chirurgie générale
Médecine générale
Médecine générale
Stomatologie
Obstétrique
Médecine générale
Orthopédie
Gynécologie obstétricale

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur P.P. RAVAUULT

Assesseurs : MM. le Professeur M. GIRARD
le Professeur G. VIGNON
le Professeur agrégé E. LEJEUNE

A OLIVIER ET THIERRY

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P.P. RAVAUT

Notre semestre passé dans son service
fut pour nous la découverte du grand Patron.

Nous avons apprécié la richesse, la rigueur et la clarté de son enseignement.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'assurance
de notre attachement et de notre profond
respect.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur M. GIRARD

Notre semestre à la Croix-Rousse fut un des plus agréables.

Nous avons été séduit par son accueil et l'ambiance de son service. Il nous a fait aimer la pathologie digestive.

Nous avons l'honneur de le compter parmi nos juges.

Qu'il veuille croire à notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur G. VIGNON

Depuis notre externat, il nous a toujours témoigné beaucoup d'affection.

Il nous a confié pour notre thèse un sujet qui lui tenait particulièrement à coeur, et nous a toujours prodigué avec une extrême bienveillance ses conseils éclairés.

Nous sommes heureux de pouvoir continuer à travailler avec un tel Maître et très touché de la confiance qu'il nous témoigne ainsi.

Qu'il soit assuré de notre dévouement et de notre respectueux et fidèle attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé E. LEJEUNE

Au cours d'un semestre passé à ses côtés, nous avons été séduit par sa puissance de travail, la rigueur de ses diagnostics et sa courtoisie.

Il a bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail.

Nous l'assurons de notre dévouement et le remercions très respectueusement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

Monsieur le Professeur P. WERTHEIMER
Monsieur le Professeur L. MANSUY

Monsieur le Professeur P. MICHAUD

Monsieur le Docteur E. ROCHET

Monsieur le Professeur J. MARION

Monsieur le Professeur G. VIGNON

Monsieur le Professeur P. MONNET

Externat en premier

Monsieur le Professeur J. TRAEGER

Internat

Monsieur le Professeur G. VIGNON

Monsieur le Professeur H. THIERS

Monsieur le Professeur Agrégé D. COLOMB

Monsieur le Professeur P. CROIZAT

Monsieur le Professeur L. REVOL

Monsieur le Professeur Agrégé M. PLAUCHU

Monsieur le Professeur P.P. RAVAUT

Monsieur le Professeur Agrégé LEJEUNE

Monsieur le Professeur M. GIRARD

Monsieur le Professeur R. FROMENT

Monsieur le Professeur Agrégé A. PERRIN

Monsieur le Professeur Agrégé J. NORMAND

Monsieur le Professeur P. GIRARD

Monsieur le Professeur Agrégé M. DEVIC

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Messieurs les Docteurs

G. AIMARD et H. DEPLAGNE

P. FOURNIER et M. DAUDET

A. MORGON, M. TRILLET et F. CHAMOUTON

A Madame le Docteur D. PANSU

A Monsieur le Professeur Agrégé J.L. VAUZELLE

A Monsieur le Professeur Agrégé A. BEL

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Depuis fort longtemps, on connaît des malades qui présentent des os ramollis, déformés et les physiciens arabes rapportent un cas observé du temps de Mahomet. Les anciens parlent de "mollities osseum" ou de "malacostéon" et au XVIIIe siècle on prononce pour la première fois, semble-t-il, le terme d'ostéomalacie. Ces trois mots sont employés alors de façon indifférente pour désigner le même trouble osseux fait de "mollesse" du squelette ou de ramollissement.

Mais on ne connaît que l' "ostéomalacie puerpérale" (STEIN, 1783) qui frappe les femmes le plus souvent multipares et peut, par le biais des déformations pelviennes importantes, rendre l'accouchement physiologique impossible. En 1772, LEVACHER DE LA FEUTRIE émet l'idée qu'il s'agit d'un rachitisme de l'adulte mais n'affirme pas son identité avec le rachitisme de l'enfant.

Au XIXe siècle, deux tendances se font jour :

- L'une qui assimile l'ostéomalacie au rachitisme de l'enfant et on parle de "rachitisme de l'adulte". SCHUTTE, en 1824, rapporte cinq observations étudiées vers 1800 dont quatre étaient des rachitismes et la cinquième était celle d'une femme ayant un rhumatisme chronique avec paralysie des extrémités inférieures et qui présentait vraisemblablement une ostéomalacie. Cet auteur remarque dans ces cas l'action curative de l'huile de foie de morue. Cette conception d'unicité est reprise par TROUSSEAU et LASEGUE qui font du rachitisme et de l'ostéomalacie la même maladie.

- A l'opposé, l'autre tendance est d'élargir le concept du "ramollissement osseux" et d'y inclure un grand nombre d'affections osseuses très disparates tel que le carcinome ou la maladie de PAGET. La première observation de myélome multiple rapportée par BENCE-JONES, en 1848, le fut sous le nom de "a new substance occurring in the urin of the patient with mollities osseum".

En 1853, VIRCHOW affirme catégoriquement qu'il n'existe aucun rapport entre rachitisme et ostéomalacie. Il élabore la théorie de l' "halistère" : la différence entre les deux maladies résiderait dans le fait que, dans le rachitisme, les tissus ostéoides renoncent à la calcification alors que dans l'ostéomalacie, c'est le contenu minéral de l'os qui se vide. Une telle théorie implique l'existence d'une substance "vidante" et, ayant remarqué que l'os se décalcifie in vitro en présence d'acide, cet auteur cherche un acide circulant dans le sang. MOERS et MUCK, WEBER pensent avoir trouvé dans l'os et les urines d'ostéomalaciques de grandes quantités d'acide lactique. Les travaux ultérieurs ne confirment pas ces données. Mais, pendant plus de 20 ans, la théorie de VIRCHOW fit figure de dogme.

En 1885, POMMER, reprenant les différentes observations publiées, montre que le rachitisme et l'ostéomalacie ne sont, en fait, qu'une même maladie caractérisée par l'existence, le long des travées osseuses, de larges bordures ostéoides qui ne se minéralisent plus.

VON RECKLINGHAUSEN, CONHEIM, SCHMORL et LOOSER confirment ces données et l'on se rend compte que la différence entre rachitisme et ostéomalacie réside seulement dans le fait que l'un s'attaque à un squelette en pleine évolution et l'autre à un squelette qui ne se développe plus.

Dès lors l'unicité des deux affections est admise par tous. BAUER (cité par JESSERER) écrit en 1912 : "il ne faut pas s'étonner que rachitisme et ostéomalacie soient malgré leurs nombreuses analogies et leurs multiples points communs si bien délimités en ce qui concerne leurs symptômes cliniques : combien d'autres affections ne connaît-on pas, en effet, qui alors même qu'elles sont essentiellement pareilles, offrent des tableaux cliniques différents selon qu'elles évoluent chez un enfant ou chez un adulte".

ERDHEIM arrive aux mêmes conclusions et JESSERER propose pour réunir ces deux affections le terme "d'ostéopathie calciprive", dénomination qui ne "caractérise pas un appauvrissement en calcium de l'os, une halistère, mais le fait que le tissu osseux néoformé ne se calcifie pas". OGATA propose de rayer le terme de rachitisme et de ne plus parler que d' "ostéomalacie infantile".

LOOSER, en 1920, étudie les différents aspects radiographiques de cette maladie et montre qu'il s'agit de pseudo-fractures. KLEINE et MICHAELIS, en 1932, publient deux nouvelles observations. Puis ce sont les travaux de MILKMAN en Amérique entre 1930 et 1934 et de DEBRAY en France en 1933. Dans les années qui suivent, de nombreuses observations sont rapportées : DALL'ACQUA, LEVI et BORDOLI en 1936, GUILLAIN, LEREBoullet et AUZEPY, GARCIN, LEGRAND et BERTRAND, LEEDHAM-GREEN et CAMPBELL GOLDING en 1937, LERICHE et JUNG, RAVAUlt, GIRARD et DIDIER-LAURENT, LOMBARD et TILLIER, HALBRON, BERNARD, ROGER et HUQUET, LAIGNEL-LAVASTINE, GAULTIER et PAUGAM en 1938.

La cause de l'ostéomalacie reste pendant fort longtemps imprécise. On la soupçonne d'abord d'être d'origine endocrinienne.

FOCHIER, en 1879, puis FEHLING guérissent l'ostéomalacie par l'ovariectomie. Les résultats de cette thérapeutique et surtout la pratique des bilans calciques ont montré que, en réalité, les succès obtenus étaient dûs au fait que l'ovariectomie agit seulement en empêchant de nouvelles grossesses et par là la déperdition des sels minéraux. Plus récemment, les rapports ovaire-ostéomalacie ont été remis à l'honneur. BENOIT a montré qu'avec la folliculine on observait une augmentation de l'absorption et de la rétention calcique au niveau du tube digestif avec hypercalcémie et stockage osseux de façon transitoire qui cessait avec l'administration de folliculine. En reprenant ces conclusions, LANGERON rapporte en 1946 l'observation d'une jeune femme de 17 ans qui reproduit ces conditions expérimentales : l'ostéomalacie est apparue lors de la puberté et l'amélioration a coïncidé avec une suspension des règles.

Mais l'ovaire n'a pas été la seule glande incriminée et l'on peut dire que tout le système endocrinien a été successivement invoqué. C'est ainsi que :

- HOENNICKE, en 1905, pense au rôle d'un dysfonctionnement thyroïdien et propose la thyroïdectomie comme traitement de l'ostéomalacie.
- ERDHEIM, en 1907, découvre une hypertrophie parathyroïdienne chez les ostéomalaciques et il en déduit que l'organisme essaye de lutter contre l'hypocalcémie par l'hyperplasie de ces glandes. A la suite de cette constatation, de nombreux auteurs proposent comme traitement de l'ostéomalacie la parathyroïdectomie.
- CRISTOFOLETTI, en 1911, admet le rôle d'une insuffisance surrénalienne, elle-même secondaire à un dysfonctionnement ovarien et il traite ces malades par castration et adrénaline.
- BAB, en 1911, pense à un trouble ovarien secondaire à un trouble hypophysaire et, par analogie avec l'acromégalie, propose un traitement à base d'extraits hypophysaires.
- SCIPIADES, en 1924, incrimine une insuffisance du thymus et propose l'implantation de cette glande.

CURSCHMANN et NAEGELI pensent que non seulement une mais toutes les glandes peuvent être intéressées et émettent la théorie que l'ostéomalacie est un bouleversement pluri-glandulaire. Mais la plupart de ces hypothèses étaient basées sur l'essai d'explication des "ostéomalacies puerpérales" dont la fréquence semble assez réduite.

Une théorie infectieuse avait été proposée en 1910 par ARCANGELI qui faisait intervenir un diplocoque spécifique et proposait une thérapeutique à base d'auto-vaccin.

Dès 1905, une équipe de Boston avec GOLDTHWAIT, PAINTER, OSGOOD et MAC CRUDDEN s'élevait contre ces théories endocriniennes en étudiant l'ostéomalacie chez une jeune fille de 16 ans dont la maladie évoluait depuis de nombreuses années. Nous emprunterons à SHERMAN le résumé de cette observation : cette malade avait eu une castration et le deuxième bilan calcique fait quelques mois après l'intervention révélait un bilan calcique positif coïncidant avec une amélioration clinique. Un an après, récurrence de l'affection et de nouveaux bilans montrent une perte calcique supérieure aux chiffres précédemment obtenus avec élimination exagérée du calcium fécal. Ces auteurs pensent donc que la castration n'a pas eu d'effet sur le métabolisme calcique.

Ultérieurement, MAC CRUDDEN (cité par SHERMAN) s'élève contre la théorie de l'halistère en étudiant la composition chimique des os ostéomalaciques chez les animaux et chez l'homme. Il trouve dans les cendres osseuses un taux très bas de calcium et de phosphore et pense qu'une telle variation ne peut pas résulter d'un simple déplacement du calcium et du phosphore dans les os comme l'aurait voulu VIRCHOW.

Il faut attendre la reproduction expérimentale du rachitisme et la découverte de la Vitamine D (MAC CALLUN, MELLANBY, PARK et SIMMONDS, PAPPENHEIMER) pour rapporter l'ostéomalacie à sa véritable cause, l'hypophosphocalcémie. Mais c'est aux chercheurs de la Peiping Union Medical School, avec CHU, LIU, YU, HSU, CHENG et CHAO que revient, entre 1925 et 1940, le mérite d'avoir éclairci le mécanisme de cette action.

Par l'étude des bilans calciques, ces auteurs ont montré que le défaut primaire était une diminution de l'absorption du calcium et que l'administration

de vitamine D ou l'exposition aux ultra-violets entraînaient une guérison par augmentation de l'absorption intestinale comme en témoigne la diminution du calcium fécal.

Ainsi s'expliquent très bien les fâcheux effets de la grossesse et plus encore de la lactation chez des sujets dont la carence en vitamine D était encore cliniquement latente. Ces ostéomalacies décrites par ces médecins chinois étaient dues à une carence alimentaire et solaire.

Dès lors, de nombreux cas d'ostéomalacie secondaires à une mauvaise absorption intestinale du calcium sont rapportés et l'hypophosphocalcémie s'intègre dans le syndrome carentiel décrit au cours des stéatorrhées ou dans les suites des gastrectomies.

Puis ce sont les descriptions d'ostéomalacies par perte urinaire excessive entrant dans le cadre des ostéodystrophies rénales auxquelles s'attachent les noms d'ALBRIGHT, BUTLER et BLOOMER, de DENT, de TONI, DEBRE et FANCONI; plus récemment, ce sont les travaux de ENGLE et WALLIS, de LIEVRE, de LICHTWITZ et de SEZE, de FRAME et SMITH, de STEWART, de WILSON et YENDT.

L'époque actuelle apporte un élan nouveau grâce à l'emploi des isotopes radio-actifs, calcium 45, calcium 47, strontium 85 et il faut citer en France les remarquables travaux de MILHAUD et AUBERT. Le caractère d'actualité de cette question est fourni par le Symposium International sur l'Ostéomalacie (Tours, 1965).

CHAPITRE II

DEFINITION

L'ostéomalacie est une ostéose décalcifiante caractérisée par des signes :

- cliniques, qui sont avant tout des douleurs diffuses mais prédominant au bassin et aux membres inférieurs,
- radiologiques, qui se manifestent par une décalcification plus ou moins généralisée, associée à des fissures osseuses de LOOSER-MILKMAN,
- anatomiques, qui se traduisent par l'existence de bordures ostéoides le long des travées osseuses avec ostéoblastose,
- biologiques, qui montrent la présence d'une hypophosphocalcémie dont les caractères sont différents suivant que l'étiologie est un défaut d'apport ou bien un excès d'élimination,
- thérapeutiques, représentés par l'efficacité de la vitamine D.

Nous éliminons de cette étude le "rachitisme".

Si l'on exige ces critères, l'ostéomalacie n'apparaît pas comme une maladie très fréquente. SHERMAN, en 1950, rapporte dans le nord des Etats-Unis 24 cas dont 5 seulement correspondent à cette définition; les autres observations étant pour cet auteur "acceptables". Une statistique homogène et récente est celle de de SEZE et LICHTWITZ qui rapportent, en 1962, 59 cas d'ostéomalacie (32 ostéomalacies d'apport, 11 ostéomalacies avec insuffisance rénale glomérulaire, 6 ostéomalacies associées à une ostéoporose, 4 avec particularités biologiques d'une insuffisance parathyroïdienne et 6 ostéomalacies par tubulopathie). MICHOTTE, SCHREVEL et COUTELIER, en 1964, font état de 30 observations. La même année, STEINBACH et NOETZLI rapportent 25 ostéomalacies (17 d'apport et 7 d'élimination) dont le diagnostic est établi sur des données cliniques et radiologiques et confirmé dans certains cas par une biopsie osseuse.

Notre travail personnel s'appuie sur l'étude de 34 observations recueillies dans le service du Professeur VIGNON et qui se répartissent en :

- [illegible]

Keywords: child sexual abuse; disclosure; social support

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE, RADIOLOGIQUE

ET ANATOMIQUE

A - LES SIGNES CLINIQUES associent, comme dans toutes les ostéoses décalcifiantes, douleurs, fractures et déformations.

1. Les douleurs en sont la manifestation essentielle, la plus constante et la première en date. Elles sont d'installation progressive, insidieuses et souvent peu typiques au début, parfois précédées ou accompagnées de paresthésies, de fourmillements ou d'engourdissement. Le malade se plaint de fatigue, de pesanteur dans les membres inférieurs, de douleurs musculaires variées et souvent ces malades, comme le remarque FOURMAN, sont considérés comme des fonctionnels. Mais peu à peu vont apparaître des douleurs plus fixes, plus profondes "dont l'origine osseuse est souvent perçue par le malade lui-même" (de SEZE).

Cette douleur peut revêtir tous les types : intense, rebelle, intolérable (un malade de DEBRAY la comparait à une sensation de "brisure osseuse") ou sourde, peu intense, calmée par le repos et aggravée par la toux, l'effort et la fatigue.

S'il peut s'agir d'algies vertébrales diffuses comme dans l'ostéoporose, les douleurs sont le plus souvent, du moins au début, localisées au niveau du bassin, du thorax, des épaules et plus rarement au rachis proprement dit.

a - Les douleurs pelviennes ou pelvi-crurales sont les plus fréquentes, présentes dans plus de la moitié des cas pour LICHTWITZ et de SEZE. Nous les avons retrouvées chez plus de 65 % de nos malades. Elles siègent soit en avant, soit en arrière :

- en avant, la douleur siège au niveau du pli de l'aîne et irradie volontiers jusqu'au genou le long de la face antérieure ou antéro-interne de la cuisse.
- en arrière, la douleur siège à la partie supérieure de la fesse irradiant soit en dedans vers la région lombo-sacrée ou sacrée basse, soit en bas le long de la face postérieure de la cuisse vers le creux poplité.

Dans un de nos cas, la douleur s'est présentée sous la forme d'une meralgie paresthésique. Ces douleurs sont généralement aggravées par la position debout, la marche et surtout sa difficulté - montée ou descente d'un escalier par exemple. Elles sont souvent à l'origine d'une certaine impotence se traduisant par une gêne à la marche qui est dandinante, "en canard", évoquant une

coxarthrose bilatérale. Parfois, par la gêne qu'elle apporte à la mobilisation des membres inférieurs, elle rappelle la démarche ou les attitudes des myopathies.

b - Les douleurs thoraciques peuvent siéger en avant, en arrière, être hémithoraciques ou en ceinture. Elles se présentent souvent comme des douleurs d'origine radiculaire c'est-à-dire aggravées par l'effort, l'éternuement, si bien que "ces malades craignent souvent de tousser ou d'éternuer" (JESSERER).

c - Aux épaules, les douleurs rappellent classiquement celles rencontrées dans la périarthrite scapulo-humérale d'autant qu'il s'y ajoute volontiers une limitation des mouvements de cette articulation. En fait, les algies, à ce niveau, nous semblent relativement rares et nous n'avons jamais trouvé une limitation des mouvements de l'articulation scapulo-humérale.

d - Quant aux douleurs rachidiennes proprement dites, elles seraient pour de SEZE moins fréquentes que dans l'ostéoporose. En fait, très souvent, ces malades ont des algies rachidiennes à type de lombalgies ou de dorsalgies ou au contraire plus diffuses.

Ces douleurs rachidiennes s'expliqueraient pour de SEZE par une fissuration de voisinage qui serait pour LICHTWITZ "de siège iléal pour les lombalgies, costal supérieur pour les dorsalgies et scapulaire pour les cervicalgies". Mais il faut noter que l'ostéoporotique présente souvent les mêmes douleurs et il est bien difficile, dans ces conditions, d'en jeter la responsabilité exclusive à ces fissures.

e - Aux membres, les douleurs ne sont pas exceptionnelles et correspondent alors à l'existence d'une fissure sous-jacente. Un de nos malades a débuté son ostéopathie par une douleur de la jambe.

En fait, très souvent, on se trouve en présence d'un malade qui se plaint de douleurs généralisées et donc sans caractères bien spécifiques mais l'interrogatoire permet parfois de retrouver la précession ou la prédilection au niveau de la région pelvienne et thoracique.

A ces douleurs spontanées ou réveillées par les mouvements s'ajoutent des douleurs provoquées par la pression des os du bassin au niveau de la face antérieure du pubis, de l'aile iliaque ou de la face interne de la cuisse, des côtes et des omoplates. Ces douleurs provoquées nous ont paru spécialement fréquentes.

A la longue, les troubles se majorent, les membres supérieurs peuvent être atteints mais généralement à un degré moindre, les mains sont engourdies avec des mouvements maladroits, l'impotence peut devenir extrême et faire du malade un grabataire.

2. Les fractures peuvent se voir partout mais s'observent surtout au col du fémur, aux côtes qui se brisent sous une pression ou à la suite d'une quinte de toux, aux vertèbres qui s'écrasent après une chute, un choc ou un effort, ce qui provoque une recrudescence ou une aggravation des douleurs.

Plus que de fractures vraies, il s'agit de pseudofractures ou fissures mais cliniquement la symptomatologie reste la même.

3. Les déformations sont, en règle, tardives et de découverte radiologique. Mais il arrive cependant que l'examen clinique révèle :

- une déformation des jambes et des cuisses peu différente de celle du rachitisme de l'enfant avec jambes "en parenthèses",
- une déformation "en corps de violon" du thorax avec aplatissement latéral du thorax et parfois saillie antérieure du sternum,
- surtout, ce sont les déformations rachidiennes qui sont les plus visibles cliniquement, à type de cyphose ou de cypho-scoliose responsable d'une réduction marquée de la taille,
- les déformations du bassin ne sont visibles que sur les radiographies.

Apanage des ostéomalacies dites "historiques", ces déformations ne sont pas exceptionnelles cependant mais seraient peut-être plus fréquentes dans les ostéomalacies séquellaires d'un rachitisme de l'enfance.

LES SIGNES GÉNÉRAUX sont le plus souvent discrets. Il est cependant habituel de noter :

- un amaigrissement d'importance variable,
- une asthénie souvent très importante. Pour LICHTWITZ, elle serait d'abord intermittente, n'apparaissant qu'à l'effort, pour devenir permanente. Cette asthénie est à la fois physique, faite de fatigue généralisée, de difficultés dans les mouvements, et psychique, expliquant l'étiquette de "psychopates" souvent donnée au début,
- un certain degré de pâleur.

La tétanie serait pour JESSERER extrêmement rare. En fait, de nombreuses observations signalent son existence. MONIER et VINARD, en 1940, publient une observation d'ostéomalacie grave avec fractures spontanées qui présentait des crises de tétanie. JUSTIN-BESANCON rapporte, en 1943, deux observations de CONSTAM et PARTELS et celle de FROMME, LEVRAT, ROCHE et EMERY, en 1944, décrivent deux cas de tétanies frustes au cours de l'ostéomalacie.

Depuis, de nombreuses observations font mention de cas analogues, en particulier, les observations de GOUGH et de HAAS. Une de nos malades avait une tétanie confirmée par un tracé électromyographique.

L'EVOLUTION

L'ostéomalacie est une ostéopathie calciprive dont l'évolution est sensiblement calquée sur l'importance des pertes calciques et phosphorées.

Le début de l'affection est longtemps marqué uniquement par une symptomatologie douloureuse dont nous avons précisé les caractères. Au fur et à mesure que s'aggrave la déminéralisation, les signes radiologiques se précisent avec décalcification osseuse et fissures de LOOSER MILKMAN avec souvent accentuation des phénomènes douloureux à ce niveau. Mais il n'est pas rare que la première douleur osseuse fasse découvrir une fissure et ceci est surtout vrai dans les formes dites séniles.

Une fois constituée, la maladie n'a aucune tendance à la guérison spontanée et va au contraire s'aggraver de façon plus ou moins capricieuse. Les douleurs deviennent de plus en plus vives, les fissures osseuses se multiplient avec parfois véritables fractures, la décalcification devient majeure avec nombreux tassements vertébraux et souvent l'impotence complète en est la résultante. Les déformations constituent le dernier stade de la maladie prédominant surtout sur le thorax et le bassin.

Sur le plan fonctionnel, il s'agit donc d'une maladie très progressivement invalidante mais dont l'importance est variable suivant les malades. Certains malades avec de grosses déformations conservent une certaine activité alors que d'autres, pour les mêmes atteintes, restent confinés au lit.

En fait, une telle évolution ne se voit pratiquement plus car la thérapeutique par la vitamine D, comme nous le verrons, amène la guérison de la maladie. Une des raisons aussi de l'absence d'évolution très sévère réside dans le fait que beaucoup de malades reçoivent comme traitement de "douleurs osseuses" ou de "rhumatisme" de la vitamine D. Si ces doses restent insuffisantes pour entraîner la guérison, elles sont cependant suffisantes pour en atténuer l'évolution et entraîner des rémissions passagères.

Mais l'ostéomalacie n'est qu'un syndrome relevant d'étiologies multiples dont le traitement propre, s'il est possible, permettra de corriger le trouble initial responsable de l'hypophosphocalcémie. A l'inverse, c'est parfois la maladie causale qui conditionne le pronostic (insuffisance rénale chronique, myélome multiple ou hyperparathyroïdie).

B - LES SIGNES RADIOLOGIQUES

L'ostéomalacie se traduit par :

- une transparence osseuse d'allure bien souvent banale mais parfois évocatrice si la trame apparaît ouatée comme gommée. Cette décalcification rend compte des déformations;
- et surtout des traits pseudo-fracturaires ou fissures de LOOSER-MILKMAN - DEBRAY, stigmates caractéristiques de la maladie, que nous exigeons pour parler d'ostéomalacie.

1. La décalcification se traduit par une augmentation de la transparence osseuse, mais pour avoir une traduction radiologique, la perte calcique doit être d'au moins 30 %, voire 50 % et plus pour LACHMAN.

Pour apprécier l'importance de cette décalcification, différentes techniques ont été proposées : SCHRAER, en 1953, compare la transparence radiographique avec un alliage d'aluminium-zinc. VIGNON et CALVEL, en 1959, proposent une méthode de densitométrie osseuse en comparant la densité d'une portion osseuse (première vertèbre lombaire) avec une plaque d'aluminium réalisée avec des plaques d'épaisseur variable; ces auteurs décrivent trois stades avec une perte calcique respectivement de 25 à 30 % pour le stade 1, de 50 % pour le stade 2 et de 75 % pour le stade 3. NORDIN, en 1962, compare la transparence de la vertèbre avec le disque intervertébral et cette différence de contraste est appréciée avec une substance de référence.

De nombreux auteurs anglo-saxons, à la suite de NORDIN et VARNETT, mesurent le diamètre anatomique de l'os, mesure qui serait en rapport avec la structure minérale de l'os. Le "dorsal score" correspond au rapport entre la hauteur antérieure et postérieure de la vertèbre dorsale mesurée sur le cliché de profil. Le "lumbar score" est le rapport entre la hauteur postérieure et antérieure de la vertèbre lombaire. L'addition de ces deux rapports définit le "spinal score". Des mesures similaires sont faites au niveau d'un métacarpien et du fémur en tenant compte de la largeur totale et de celle de la corticale. La somme des deux correspond au "peripheral score". Mais ces différentes techniques d'appréciation ne sont pas d'application courante. Tout récemment, LANZL propose de placer un doigt entre deux plaques de plastique et de l'irradier par un mince rayon d'iode 125; cet auteur détermine la densité de l'os par la quantité d'iode qui pénètre dans le doigt. Cette mesure de référence sert aux épreuves ultérieures.

Classiquement, la décalcification radiologique de l'ostéomalacie réalise un aspect flou, homogène, effacé, gommé, de cliché mal fait ou bougé, ou parfois se traduit par un aspect blanchâtre des os. Cette déminéralisation s'oppose donc en théorie à l'ostéoporose qui se traduit par un aspect clair, aréolaire, trabéculaire avec dessin des contours souvent beaucoup plus net que normalement. En réalité, cette distinction n'est pas toujours aussi facile et, de plus, beaucoup d'ostéomalacies au cours de leur évolution se traduisent radiologiquement par une hyperclarté diffuse, image que l'on rencontre bien souvent dans toutes les décalcifications quelle qu'en soit la cause.

Plus importante peut-être à considérer est la topographie de cette décalcification. L'ostéomalacie touche comme l'ostéoporose la région vertébro-pelvienne avec prédominance plus marquée cependant pour le bassin (os iliaques, branches ilio et ischio-pubiennes) mais atteint aussi la racine des membres (surtout les membres inférieurs) et le thorax. En principe, le crâne et les doigts sont respectés.

A côté de cette décalcification, il faut noter que STEINBACK et NOETZLI, en 1964, rapportent dans les cas d'ostéomalacie vitamino-résistante, l'existence d'osselets accessoires et de croissances exostotiques sous forme d'éperons au niveau des insertions tendineuses et ligamentaires, surtout au niveau des espaces inter-osseux entre le radius et le cubitus et les os du carpe. De telles ossifications ont été retrouvées dans les poignets par FINBY et BEARN.

2. Les fissures osseuses de LOOSER - MILKMAN - DEBRAY sont constantes et constituent le signe radiologique caractéristique de la maladie. Ces images de "pseudo-fractures" ont été remarquablement décrites par de SEZE et LICHTWITZ en 1962 et nous nous permettrons de faire de larges emprunts à leur description.

Leur nombre est variable, très souvent, multiples. ESCALIER et MALLET en dénombrent plus de 30 chez un même malade. En l'absence de traitement, leur nombre peut augmenter et, souvent, certaines apparaissent alors que d'autres sont guéries.

Leur topographie est bien particulière. Souvent symétriques et bilatérales, sans que ce caractère soit constant, elles se singularisent par l'atteinte élective de quelques points du squelette, le bassin, la partie supérieure et interne du fémur, l'arc postérieur des côtes et les omoplates.

- Les fissures du bassin ont trois localisations électives : le pubis, les branches ischio et ilio-pubiennes et la partie postéro-interne des ailes iliaques.

- * Au pubis, les fissures apparaissent le plus souvent horizontales par rapport à son axe et siègent à la moitié supérieure et inférieure.
- * Sur les branches ilio et ischio-pubiennes, les fissures sont verticales ou légèrement obliques et siègent soit vers le corps du pubis, soit à leur partie moyenne ou externe vers le cotyle. Cette localisation nous paraît la plus fréquente et les fissures sont souvent symétriques par rapport au trou obturateur.
- * Les fissures de l'iléon horizontales prendraient naissance en arrière, à la jonction du tiers supérieur et du tiers moyen de l'interligne sacro-iliaque et se dirigeraient en dehors pour atteindre quelquefois la partie antérieure de la crête iliaque après avoir traversé toute l'aile iliaque. Cette dernière localisation nous semble tout à fait rare et nous ne l'avons jamais observée.

- Les fissures fémorales ont deux localisations électives :

- * Sur le col du fémur où elles prennent naissance au bord inférieur soit en dehors à la jonction cervico-trochantérienne, soit en dedans à la jonction cervico-capitale. C'est dans cette localisation que la fissure peut revêtir l'aspect d'une véritable fracture de type cervico-trochantérienne ou sous-capitale.
- * Sur le bord interne de la diaphyse fémorale où elles siègent juste sous le petit trochanter ou plus bas à 5 ou 6 cm de l'union du tiers supérieur et du tiers moyen de l'os.
- * Les autres localisations fémorales sont tout à fait rares, qu'il s'agisse de fissure du grand trochanter ou de l'extrémité inférieure du fémur au-dessus des condyles.

- Les fissures costales demandent à être recherchées avec soin car elles peuvent facilement passer inaperçues. Elles siègent en général au niveau de l'arc

postérieur, soit près de la colonne, soit vers la région axillaire et, bien souvent, au niveau de la région moyenne. Elles se présentent comme des images fracturaires.

- Les fissures scapulaires, 25 % pour LICHTWITZ, représentent la troisième localisation élective. Elles siègent au bord externe de l'os sous la cavité glénoïde ou plus bas à 3 ou 4 cm sous le col. Exceptionnellement, on les rencontre sur l'acromion ou sur l'apophyse coracoïde.

- Plus rarement, les fissures siègent dans d'autres territoires :

* Au niveau des clavicules (1 cas sur 10 pour LICHTWITZ) de direction verticale, siégeant à l'union du tiers moyen et du tiers interne de l'os. Elles s'accompagneraient pour de SEZE d'une angulation à sommet supérieur.

* Mais aucun territoire n'est exempt et c'est ainsi que l'on peut trouver des fissures sur les os des avant-bras, des jambes, des métacarpiens et métatarsiens et des apophyses vertébrales.

En fait, comme le remarque DE SEZE, si les malades ont des fissures osseuses de topographie inhabituelle, il en existe toujours aux lieux d'élection, c'est-à-dire le bassin, les côtes et les omoplates.

Leurs caractères - Ces fissures correspondent à un remaniement local de la structure osseuse et se traduisent par des zones de radiotransparence tranchant sur le reste de l'os. Nous rappellerons les descriptions initiales de LOOSER et MILKMAN rapportées par DEBRAY.

Pour LOOSER, ces fissures se présentent "soit comme des éclaircissements linéaires de l'os, des fentes en zig-zag, en biais ou, plus rarement en Z, soit sous forme de plages claires de 10 à 15 mm de diamètre. Les fragments de l'os n'ont pas de limites nettes, leurs bords ne sont pas bien tranchés et sont un peu délavés. Il n'existe pas de dislocation des fragments l'un par rapport à l'autre, de plus il n'y a pas de mobilité anormale".

Pour MILKMAN, "l'os au-dessus et au-dessous de la zone transparente paraît normal sauf un amincissement de la corticale et une augmentation de la striation de la spongieuse ainsi qu'une déficience modérée du contenu calcique. Au début de l'atteinte de l'os, on voit une petite surface de déficience calcique, ronde ou ponctuelle, irrégulièrement située dans la corticale. Ce processus augmente graduellement, s'étendant sur l'os perpendiculaire à son grand axe. Quand la lésion est complète, une zone de bande de transparence apparaît aux rayons X".

Parfois précédées par un stade d'encoche osseuse, les fissures se traduisent par une bande claire, linéaire, mais parfois sinueuse, de largeur variable, en général de quelques millimètres, mais elles peuvent être discrètes, inférieures à un millimètre ou plus marquées atteignant un centimètre et plus. Le tracé est souvent fonction de la localisation, les fissures pubiennes, ischio et ilio-pubiennes, costales et scapulaires sont généralement rectilignes alors que

les fissures iliaques ont un trajet en baïonnette ou sinueux avec parfois des bifurcations.

Classiquement perpendiculaires au grand axe de l'os, elles sont en fait perpendiculaires à son axe mécanique ce qui explique le trajet horizontal au niveau des os longs et des omoplates, vertical sur les côtes, les branches ilio et ischio-pubiennes, un peu oblique au niveau des cols fémoraux.

Si elles peuvent occuper la totalité de l'os, elles restent le plus souvent limitées. La longueur de la fissure nous a semblé également en rapport avec la localisation. Sur les branches ilio et ischio-pubiennes, la fissure peut intéresser tout l'os comme au niveau des côtes et des os longs de petit diamètre tels que le radius, le cubitus ou les métacarpiens; sur le fémur, le trait sous trochantérien nous paraît limité alors que sur les cols, anatomique ou chirurgical, la fissure peut revêtir l'aspect d'une véritable fracture.

Au niveau de cet éclaircissement, l'image de l'os est totalement effacée. Cette zone de transparence commence au bord de l'os à la partie périphérique de la corticale sous la forme d'une encoche d'importance variable, parfois profonde et large mais souvent très discrète et s'étend par la suite. La partie initiale de la fissure reste toujours la plus large et la mieux visible. Au fur et à mesure de sa progression vers l'os, elle s'effile lentement pour se terminer avant d'avoir atteint le bord opposé. Il arrive souvent que la clarté radiologique semble prendre naissance sous la corticale mais il est possible que cet aspect soit la projection d'une encoche située en arrière ou en avant du bord osseux se dessinant sur le cliché.

Souvent, quand la fissure est peu visible ou dans ses parties mal visibles, elle semble discontinue, faite de petites zones claires plus ou moins arrondies, alignées mais séparées, ce sont "les zones claires en chapelet" de LICHTWITZ mais qui peuvent se fusionner si la fissure s'aggrave.

Sur les lèvres de la fissure, on note tantôt des zones de décalcifications relatives, tantôt un liseré opaque de condensation localisée qui apparaît comme une bande radio-opaque de chaque côté de celle-ci. Large de quelques millimètres, cette condensation osseuse péri-fissuraire a souvent tendance à s'effiler si la fissure s'effile. C'est parfois elle qui attire l'attention et rend la fissure mieux visible. Elle persiste souvent après guérison de la fissure, du moins pendant un certain temps, témoin rétrospectif de celle-ci, mais finit par disparaître totalement et l'os reprend une forme normale.

Autour de cette fissure et de sa bande de condensation de part et d'autre, on peut deviner parfois le périoste qui apparaît comme légèrement soulevé. Comme le remarque de SEZE, la périostose périfissuraire est très fréquente et même constante au bout d'un certain temps d'évolution. Elle forme souvent aux extrémités de la fissure un petit éperon, un bec plus ou moins ossifié et peut s'étendre en s'effilant sur une grande longueur de la surface de l'os de part et d'autre de la fissure.

Si la fissure interrompt entièrement la continuité de l'os, la morphologie de celui-ci est conservée et l'absence de déplacement était pour LOOSER et MILKMAN un des caractères importants de ces fissures. Pourtant ce déplacement serait pour de SEZE assez habituel, déplacement certes léger mais quelquefois important surtout si la fissure est complète et dans les localisations où les forces de traction ont tendance à fléchir l'os fissuré, notamment au niveau des cols fémoraux, des branches ischio et ilio-pubiennes, des côtes et des clavicules. CLEMENT note qu'avec les fissures marginales coexistent presque toujours de véritables fractures réalisant une solution de continuité entre les deux segments osseux. C'est, dans ces conditions, que la fissure se rapproche le plus d'une fracture.

L'absence de cal avait été donnée dans les premières descriptions comme un caractère important des fissures osseuses en voie de guérison. En fait des images de cal plus ou moins ossifié sont très fréquentes en certains points : ischion, pubis, côtes, radius, cubitus et petits os tubulaires. Les publications de cals sont nombreuses même dans les descriptions de LOOSER et MILKMAN. Dans l'observation de BARBIER et ROCHET, les fissurations ont fait place à une zone d'hypercalcification avec réaction périostée et hyperostose exactement comme pourrait en donner un trait de pseudo-fracture banal. Ces cals nous ont semblé surtout fréquents au niveau des côtes.

Enfin, il faut remarquer que les radiographies montrent souvent des images de fissures osseuses à des stades successifs.

3. Les déformations représentent le troisième aspect radiologique. En général tardives, elles sont relativement fréquentes. Elles siègent :

- Parfois au niveau de la colonne vertébrale où le tassement antérieur des vertèbres dorsales est responsable d'une cyphose ou d'une cypho-scoliose. Les déformations en galette ou en lentilles biconcaves sont moins fréquentes dans l'ostéomalacie que dans l'ostéoporose et leur existence peut faire suspecter l'association d'une ostéoporose.

- Surtout au niveau du bassin et du thorax.

- * Le refoulement de l'acétabulum à l'intérieur du bassin explique la déformation en "coeur de carte à jouer".
- * Sur le thorax, l'inflexion des côtes aplatissant latéralement le thorax réalise les classiques images "en cloche" et "en corps de violon".
- * Sur les membres, les déformations sont relativement rares chez l'adulte. Cependant, on peut trouver une coxa-vara par inflexion des cols fissurés. Plus rarement, cette incurvation se retrouve au niveau des membres supérieurs ou des jambes.

C - LES SIGNES ANATOMIQUES

Normalement, l'étude de l'os spongieux met en évidence un double processus de construction et de destruction. Il existe des zones d'apposition osseuse avec présence d'ostéoblastes entourées d'une mince couche de tissu ostéoïde alternant avec des zones de résorption osseuse se traduisant par des lacunes contenant des ostéoclastes.

L'ostéomalacie correspondant à un déficit calcique de la trame osseuse protidique se traduit par l'existence de larges bordures ostéoïdes qui, en théorie du moins, l'oppose à l'ostéoporose.

L'aspect macroscopique montre des os souvent déformés, aplatis, de consistance molle, se laissant facilement couper ou briser. Au niveau des os longs, il existe souvent un élargissement des cavités diaphysaires par diminution de l'os compact qui peut revêtir un aspect feuilleté. Certaines de ces pièces osseuses présentent des fissures avec, en principe, un cal ostéoïde non calcifié.

Les premières études histologiques ont été faites, semble-t-il, par PARTCH et LOOSER, SEELIGER. Ces auteurs avaient trouvé des lésions d'ostéoporose avec élargissement des canaux de HAVERS, abondance de tissu ostéoïde, rareté des myéloplaxes et ostéoblastes. Ces mêmes lésions ont été retrouvées par SCHMORL, PICK et MILKMAN.

Les travées osseuses normales en nombre le sont aussi en épaisseur. Elles sont formées par une lamelle osseuse centrale ceinturée par une large bordure ostéoïde non calcifiée à la surface de laquelle il existe de nombreux ostéoblastes. Ainsi, tissu ostéoïde et hyperostéoblastose constituent les deux signes histologiques caractéristiques de l'ostéomalacie.

- a) - Le tissu ostéoïde, découvert par RINDFLEISCH, en 1864, apparaît en rose par coloration à l'hématoxyline-éosine. Comme le rappelle LIEVRE, on peut différencier de façon formelle le tissu calcifié et le tissu non calcifié par la méthode de GOHS qui consiste en une imprégnation argentique avant la décalcification. Dans ces conditions, le tissu ostéoïde ne prend pas l'argent et reste incolore, alors que le tissu osseux normal prenant l'argent se colore en noir.

Les bordures ostéoïdes, qui doivent être d'une certaine épaisseur pour que l'on puisse parler d'ostéomalacie, entourent les espaces haversiens et sont formées de lamelles concentriques, pauvres en cellules osseuses. Cette ostéoïdose est due à l'absence de calcification de la trame protidique.

- b) - L'Hyperostéoblastose semble apparaître comme le deuxième signe histologique. Elle se traduit par une prolifération des cellules ostéoblastiques plus ou moins isolées ou pouvant revêtir une disposition épithélioïde le long des travées osseuses. Cette ostéoblastose, quelle que soit son importance, caractérise l'ostéomalacie car elle ne se rencontre jamais dans l'ostéoporose pure.

Les explorations histologiques modernes, rapportées au Symposium de TOURS (1965) ont précisé quelques données nouvelles. FROST propose une technique de mesure quantitative des surfaces osseuses en calculant la surface ostéoïde et la surface totale de résorption. Cette technique est complétée par une mesure de la vitesse de formation de l'os par marquage à la tétracycline. Il apparaît alors, que l'excès d'ostéoïdose peut être dû à une augmentation de la formation ou un allongement de la durée d'ossification de la trame pré-osseuse.

En effet, il semble que la durée de calcification de l'ostéon qui demande 80 jours chez le sujet normal, atteigne 80 jours dans l'ostéoporose et 500 jours dans l'ostéomalacie. Après administration de tétracycline, on constate que les bordures ostéoïdes et les ostéons des ostéomalaciques ne sont pas marqués. Si FROST admet une altération de l'ostéoblaste par l'avitaminose D, NORDIN pense que celui-ci est et reste normal.

JUSTER, OLIGO et LAVAL-JEANTET proposent une étude comparative de l'os par des méthodes physiques et des colorations histo-chimiques. Les diverses colorations, P.A.S., bleu de Nil, bleu de toluïdine, montrent une certaine différence entre le tissu pré-osseux et le tissu ostéoïde. Dans l'ostéomalacie, la zone

frontière ou "front de calcification" disparaît et on ne retrouve que quelques lamelles parallèles d'ostéoïdes et une zone mal calcifiée sans ligne frontière.

La micro-radiographie montre un élargissement des lamelles et une dissociation fibrillaire de l'ostéoïde dans certaines zones. Mais une telle étude avait déjà été faite, en 1956, par ENGFELDT, ZETTERSTROM et WINBERG (cités par WILSON) qui avaient montré dans l'ostéomalacie un schéma osseux en mosaïque avec larges zones de résorption, trabécules irrégulières, structure lamellaire et arrangement anormal des fibres collagènes; ces auteurs notent la persistance de cet aspect après traitement vitaminique malgré l'augmentation de la minéralisation.

Sans nier l'importance de ces différents travaux qui permettent, sans doute un jour, de connaître le mécanisme intime de la calcification au niveau de cette zone frontière et le rôle exact de la vitamine D, nous croyons que l'ostéomalacie peut être affirmée, en pratique médicale courante par des méthodes histologiques plus simples. Il suffit de trouver sur les préparations soit des bordures ostéoïdes si minimes soient-elles, soit une simple ostéoblastose en bordure ou isolée le long des travées ou même d'une seule travée osseuse.

Autour de cette hyperostéoblastose et ostéoïdose, la moelle apparaît le plus souvent normale, parfois grasseuse ou cellulaire; mais il n'est pas rare qu'un tissu fibrillaire remplace la moelle hématopoïétique.

A côté de ces deux signes caractéristiques, on peut trouver des images de résorption osseuse et d'ostéoporose.

Les signes de résorption osseuse ne font, en fait, que traduire dans un tissu peu calcifié un processus physiologique normal. Il peut s'agir d'une augmentation des cellules ostéoclastiques et des lacunes de HOWSHIP ou seulement d'un simple remaniement des travées. Cette hyperactivité ostéoclastique est souvent sous la dépendance d'un hyperfonctionnement parathyroïdien, ce qui explique qu'à l'ostéomalacie proprement dite se juxtaposent souvent des lésions évoquant l'ostéite fibro-kystique.

Des signes d'ostéoporose ne sont pas rares. En effet, si l'ostéomalacie apparaît à un stade où l'activité ostéoblastique diminue, sénescence par exemple, à la carence de minéralisation va s'ajouter une carence de la trame protidique qui va se traduire par un amincissement des travées osseuses avec souvent une activité ostéoblastique nulle.

Les fissures ne présentent pas des caractéristiques histologiques bien particulières si ce n'est la très grande fréquence à leur niveau d'ostéoïdes et d'ostéoblastoses, mais les biopsies faites à ce niveau sont rares. Elles correspondent souvent à des zones de micro-traumatismes où l'os plus fragilisé se rompt plus facilement.

Conséquence de l'hypocalcémie, les parathyroïdes présentent souvent une hyperplasie diffuse mais les observations anatomiques sont rares. Il faut souligner que cet hyperfonctionnement peut aboutir secondairement au développement d'un adénome parathyroïdien comme l'ont montré, en 1942, DECOURT, MASMONTEIL et GUILLAUMIN et, tout récemment, GLANVILLE, en 1965, à propos d'une ostéomalacie tubulaire rénale.

CHAPITRE IV

LES OSTEOMALACIES D'APPORT

Nous entendrons sous ce nom les ostéomalacies par défaut d'apport, qu'il soit absolu réalisant l'ostéomalacie de carence ou de "famine" ou relatif par augmentation des besoins en calcium et les ostéomalacies par insuffisance d'absorption ou de pénétration du calcium dans le milieu intérieur.

Nous ne rappellerons pas les signes cliniques, radiologiques et anatomiques précédemment décrits, mais nous nous attacherons à l'étude des signes biologiques et des différentes étiologies.

*
* * *

A - LES SIGNES BIOLOGIQUES

a) LES MODIFICATIONS CALCIQUES ET PHOSPHOREES STATIQUES

- La calcémie est en général diminuée, souvent de façon modérée autour de 90 mg, mais parfois de façon plus importante.

- La phosphorémie est le plus souvent à la limite inférieure de la normale comprise entre 27 et 30 mg. Si elle est parfois normale, exceptionnellement élevée, elle est très souvent abaissée autour de 25 mg.

- Le produit calcium phosphore, normalement à 3000, est toujours diminué autour de 2500 et c'est un des stigmates biologiques caractéristiques de l'ostéomalacie.

- La calciurie, mesurée sur 5 jours, est nettement abaissée autour de 70 à 80 mg par 24 heures et des chiffres de 50 mg ne sont pas exceptionnels. Cette hypocalciurie est le deuxième signe statique caractéristique.

- La phosphaturie est variable selon les cas mais le plus souvent normale.

- Le rapport phosphaturie sur phosphorémie est généralement abaissé.

Nous avons observé 17 malades qui présentaient une ostéomalacie d'apport. Nous donnerons la moyenne de nos résultats en les comparant aux chiffres trouvés par de SEZE et LICHTWITZ, en 1962, sur 32 malades.

	Calcémie	Phosphorémie	Produit Ca x P	Calciurie	Phosphaturie	<u>Phosphaturie</u> <u>Phosphorémie</u>
de SEZE et LICHTWITZ	84	23	2050	43	533	22
Nos obs.	86	26	2482	71	312	12

b) LES MODIFICATIONS CALCIQUES ET PHOSPHOREES DYNAMIQUES

Les épreuves dynamiques, étudiant les modifications de la calciurie après injection de calcium ou de vitamine, sont caractéristiques de l'ostéomalacie. Ces explorations sont basées sur le fait que les ostéomalaciques retiennent le calcium en quantité d'autant plus importante qu'ils sont plus riches en tissu ostéoïde. La technique de ces études dynamiques a été bien mise au point par LICHTWITZ.

- L'hypercalciurie provoquée :

Après injection intra-veineuse de 20 cc de gluconate de calcium à 20 %, soit environ 176 mg de calcium, il n'existe que peu de modification de la calciurie. De SEZE et LICHTWITZ, sur 25 malades, ne retrouvent que 8 % du calcium perfusé dans les urines de 24 heures par rapport à un contrôle fait la veille. Personnellement, nous avons pratiqué la charge calcique chez 8 malades et la différence entre les calciuries avant et après l'injection montre une rétention de 39 %. Différentes techniques de perfusion ont été proposées et si leur comparaison est difficile en valeur absolue dans leurs chiffres, elles montrent, toutes, une importante rétention calcique.

L'administration de 176 mg de calcium n'entraîne que peu de modification de la phosphaturie. Par contre, LICHTWITZ insiste sur l'absence de variation de la phosphorémie après perfusion de fortes doses de calcium alors que chez le sujet normal, elle se majore de 10 à 15 mg.

- L'épreuve à la vitamine D :

LICHTWITZ propose le test standard avec administration de 30 mg de vitamine D et le test prolongé avec 15 mg de vitamine tous les 4 à 5 jours lorsque la calciurie ne s'est pas modifiée au 6ème jour.

Après 30 mg de vitamine D, absorbée en deux jours, la calciurie ne se modifie pas ou diminue alors que la phosphorémie augmente. Sur 47 malades, LICHTWITZ et de SEZE notent respectivement avant et après l'injection une calciurie à 41 et 23 mg et une phosphorémie à 26 et 37 mg. Personnellement nous avons pratiqué cette épreuve chez 6 malades en prenant la moyenne des calciuries sur 10 jours du 5e au 15e jour suivant l'administration de vitamine : nos calciuries avant et après l'injection sont respectivement à 71 et 103 mg; nous n'avons pas étudié de façon systématique les modifications de la phosphorémie après vitamine D.

Quant au test prolongé, il correspond en fait à l'évolution biologique de l'ostéomalacie traitée. La calciurie s'abaisse dans les premières semaines et remonte lentement à la normale, alors que la phosphorémie reste haute tant que la calciurie est basse, ce qui serait pour LICHTWITZ très caractéristique de l'ostéomalacie. La diminution de la phosphorémie se fait parallèlement à la remontée de la calciurie et le croisement de ces deux courbes serait très significatif. Nous ne pensons pas que ce test prolongé puisse entrer dans la pratique quotidienne des bilans car il s'étale souvent sur plusieurs mois.

En définitive, l'ostéomalacie se caractérise par une baisse du produit phosphocalcique, et par une calciurie très basse qui ne se modifie pas ou très peu après injection de calcium ou de vitamine D.

c) LES MODIFICATIONS DES PHOSPHATASES ALCALINES

Elles sont, en général, augmentées entre 7 et 20 unités Bodansky et cette élévation, qui n'a de valeur qu'en l'absence de lésions hépatiques, est une des caractéristiques de la maladie. Nous avons trouvé un chiffre moyen de 10 unités Bodansky dans 11 cas et de 9 unités Roberts dans 5 cas. Un taux normal n'est cependant pas exceptionnel.

d) LES AUTRES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES ont moins d'intérêt.

- L'acide citrique sanguin serait modérément augmenté; en fait notre taux moyen sur 4 observations est à 28 mg.
- L'hydroxyprolinurie, calculée sur 3 cas, est normale à 22 mg/24 h.
- HUGUENIN et MONIER ont insisté sur l'existence d'une hyperaminoacidurie en l'absence de lésions rénales (dans 15 cas d'ostéomalacie sans tubulopathie ces auteurs ont trouvé une élimination urinaire de 2,599 par 24 heures - normal = 0,230 - avec un index amino-azoté à 16,6 - normal = 1,6).
- Les autres épreuves dynamiques, telles que le test au phytate de soude et le test aux corticoïdes, ne sont pas habituellement utilisées.

e) LES BILANS ISOTOPIQUES

- Le calcium 45 est venu apporter un jour nouveau dans les explorations biologiques des ostéopathies et en particulier dans l'ostéomalacie. La technique employée est celle proposée par MILHAUD et AUBERT. Après injection de 3 à 4 microcuries de calcium 45, l'exploration est réalisée du 3ème au 8ème jour.

Nous avons pratiqué l'étude isotopique chez 8 malades que l'on peut répartir en deux groupes : groupe I comportant 6 malades ayant déjà reçu antérieurement un traitement calcique ou surtout vitaminique et groupe II avec 2 malades n'ayant jamais reçu aucune thérapeutique.

- les bilans calciques

Dans le groupe I (4 cas - obs. 1, 2, 7 et 14), le bilan est fortement positif à + 739 mg alors que dans le groupe II (2 cas - obs. 6 et 11) le bilan est négatif à - 132 mg.

- l'étude isotopique

- * le pool calcique (P) normalement à 6000 mg est élevé. Dans le groupe I (6 cas obs. 4 et 15 en plus) nous l'avons trouvé à 4062 mg alors que dans le groupe II il est à 13.151 mg. Les chiffres relativement bas du groupe I s'expliquent non seulement par la thérapeutique antérieure calcique et vitaminique mais aussi par l'âge relativement avancé de nos malades.
- * le turnover (VT), détermination de la décroissance calculée en coordonnées semi-logarithmiques, normalement à 1300 mg est le plus souvent abaissé. Dans le groupe I il est à 970 mg et dans le groupe II à 883 mg.
- * l'excrétion fécale endogène (Vf) normalement à 150 mg est augmentée. Dans le groupe I elle est à 87 mg alors que dans le groupe II elle est à 167 mg.
- * l'accrétion osseuse (VO+) normalement à 1000 mg est abaissée. Dans le groupe I elle est à 723 mg et dans le groupe II à 665 mg.
- * l'ostéolyse (VO-) normalement égale à l'accrétion est également abaissée. Dans le groupe I elle est à 334 mg et dans le groupe II à 797 mg.
- * l'absorption intestinale (Va) normalement à 300 mg est faible. Nous l'avons trouvée dans le groupe I à 940 mg et dans le groupe II à 88 mg.
- * le pourcentage d'absorption (%), rapport du calcium absorbé ou Va sur le calcium ingéré normalement à 40 % est abaissé : dans le groupe I il est à 52 % et dans le groupe II à 15 %.

	Pool	VT	Vf	VO+	VO-	Va	%
Groupe I (déjà traité)	4062	970	87	723	334	940	52
Groupe II (non traité)	13151	883	167	665	797	88	15

Ce tableau montre la différence entre malades traités et non traités. Le groupe II est tout à fait caractéristique de l'ostéomalacie.

Nous avons pu pratiquer une nouvelle exploration isotopique après plusieurs mois de traitement chez 5 malades.

	Pool	VT	Vf	VO+	VO-	Va	%
Groupe I	5709	847	147	914	29	1086	62
Groupe II	7490	1395	144	1222	574	966	45

Le pool calcique et le turnover ont été calculés sur 3 malades (obs. 1, 7 et 14) dans le groupe I et sur 2 malades (obs. 6 et 11) dans le groupe II. Les autres chiffres, dans chaque groupe, ne correspondent qu'à une observation, respectivement obs. 1 pour le groupe I et obs. 6 pour le groupe II.

La diminution du pool calcique et l'augmentation du turnover dans le groupe II sont tout-à-fait caractéristiques de l'ostéomalacie. Dans les deux groupes, l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium et l'élévation du pourcentage d'absorption sont tout aussi caractéristiques : l'ostéomalacique guérie ou améliorée absorbe mieux son calcium.

En définitive, l'exploration isotopique montre dans l'ostéomalacie un pool calcique élevé, un turnover abaissé, une accrétion et une ostéolyse réduite avec un pourcentage d'absorption intestinale très bas. Le meilleur test thérapeutique semble être l'augmentation de l'absorption intestinale.

- L'étude au calcium 47 donne des résultats semblables avec peut-être l'avantage d'une exploration plus courte. Ainsi, TABAU écrit que par courbe semi-logarithmique on peut définir un "coefficient" dont la valeur moyenne théorique est de 0,60 à 0,70 : entre 0,70 et 0,85 il existerait une ostéoporomalacie et un coefficient supérieur à 0,85 signerait l'ostéomalacie.

L'étude scintigraphique au calcium 47 peut donner des résultats intéressants. Nous l'avons pratiquée chez deux malades (obs. 1 et 6). Dans un cas la scintigraphie montrait une fixation osseuse diffuse alors que dans l'autre, il n'existait aucune fixation osseuse ce qui était prévisible étant donné le haut calcium fécal. Cette étude scintigraphique semble surtout intéressante en cas d'absorption intestinale peu perturbée ou normale en permettant de dépister un trouble osseux primitif ou une anomalie de fixation osseuse.

De SOMER, JOENEGRACHT et DORLEYN proposent l'étude du métabolisme calcique avec le strontium 85, car le tissu osseux ne ferait pas de discrimination entre le calcium et le strontium, mais son excrétion urinaire serait de 3 à 5 fois supérieure. Comme le remarque ROSENTHALL, si l'étude scintigraphique du squelette avec le strontium permet de déceler les modifications locales de la calcification, les réponses sont parfois discordantes. Il faut, cependant, noter que l'emploi de cet isotope dans l'étude du métabolisme calcique est trop récente pour en tirer des conclusions valables. Personnellement nous n'avons aucune expérience à ce sujet.

*

* *

B - LES DIFFERENTS ASPECTS ETIOLOGIQUES

L'ostéomalacie d'apport est certainement l'étiologie la plus fréquente. Si les insuffisances d'apport sont relativement rares dans nos régions, les troubles de l'absorption calcique sont par contre très fréquents et ce sont eux qui aboutissent le plus souvent à la constitution de l'ostéomalacie.

I - LES OSTEOMALACIES PAR CARENCE ALIMENTAIRE

Si la carence alimentaire n'intervient dans la genèse de l'ostéomalacie que de façon occasionnelle, elle peut, dans certains pays ou dans certaines conditions, se rencontrer sous forme épidémique.

Dans les pays orientaux où la nourriture est souvent pauvre en calcium, l'ostéomalacie n'est pas exceptionnelle mais la fréquence de cette maladie n'est pas en rapport direct avec cette carence puisque SNAPPER (cité par RAVINA) n'a observé en dix ans que 120 cas seulement d'ostéomalacies dans un Hôpital de Pékin. Les pays d'élection de ces ostéopathies dites de "famine" sont essentiellement la Chine et l'Inde.

En Chine, où la diététique est pratiquement ~~uniquement végétarienne~~, l'ostéomalacie est surtout fréquente dans les régions du Nord et, plus spécialement, dans les provinces de Hopei et Shensi (SNAPPER) du fait d'un climat très peu ensoleillé. De plus, cette ostéopathie frappe surtout les gens des villes et spécialement les femmes qui restent "cloîtrées dans leur maison en raison des travaux ménagers" (SNAPPER).

Aux Indes, l'ostéomalacie, rare dans le Cachemire (SNAPPER), se rencontre surtout chez les femmes musulmanes de castes supérieures où la coutume veut, comme le rapporte SCOTT (cité par JESSERER), que dans ces castes, les femmes une fois mariées, ce qui est, en général, le cas dès l'âge de 10 à 12 ans, ne sortent plus de leur maison construite de telle façon que le soleil y pénètre à peine. Dans les mêmes régions, où le niveau économique est plus faible, les femmes travaillant au dehors ne présentent pas d'ostéomalacie malgré un régime tout aussi pauvre en calcium.

En Afrique du Nord, l'ostéomalacie n'est pas rare et MORANA, en 1962, dans sa thèse, rapporte 24 observations de malades ostéomalaciques. Il insiste sur la fréquence de l'affection chez la femme souvent multipare et allaitant longtemps et rapporte une observation publiée en 1949 dans la Tunisie Médicale par DANA, CORCOS et SEBAG d'une ostéomalacie survenue chez trois membres d'une même famille.

Certaines conditions, et notamment les guerres, peuvent recréer un état épidémique de ces carences. CHARCOT, en 1870, note leur recrudescence pendant le siège de Paris. En 1949, RAVINA et PECHER rapportent les cas publiés d'ostéomalacie au cours des deux dernières guerres mondiales : "les premiers cas avaient été d'abord signalés à Vienne par EDELMANN en janvier 1919; puis, des observations analogues furent faites dans la même ville par SCHLESINGER, FORGES et WAGNER, SHIFF et WENCKEBACK. De nombreux auteurs allemands tels que SIMON, FROMME et SEELIGER avaient observé des ostéopathies semblables attribuées par

eux sans hésitation à la famine qui sévissait en Europe Centrale de 1918 à 1920 et désignées d'emblée sous le nom de maladie osseuse, d'ostéomalacie ou d'ostéopathie de famine".

Les mêmes constatations ont été faites lors de la deuxième guerre mondiale, en particulier en France : par JUSTIN-BESANCON qui rapporte, en 1942, trois cas parisiens d'ostéopathie de famine de type poromalacique mais qui ont guéri après quinze jours de vitamine D et par de SEZE qui publie les observations de trois malades avec fissures osseuses de MILKMAN dont la guérison a été obtenue avec calcium, phosphore et des "doses énormes" de vitamine D.

RAVINA et PECHER, en reprenant les différents travaux sur les ostéopathies de carence, mettent en doute leur individualité propre : "des réserves sérieuses sont faites par HOTTINGER, GSELL et UEHLINGER, SALZMANN et LABHART qui étudiaient la pathologie du déporté. Les cas d'ostéopathie sont très rares chez ces malades très carencés et UEHLINGER, sur 31 sujets de moins de 50 ans, littéralement morts de faim, n'a jamais, à une exception près, trouvé des lésions squelettiques de type ostéomalacique.

LAMY, LAMOTTE et Madame LAMOTTE-BARILLON, en étudiant les malades de mêmes camps de concentration que ceux examinés par HOTTINGER, n'ont jamais trouvé de syndrome de MILKMAN mais ont été frappés par l'existence d'une décalcification souvent intense. En Suisse, où il n'y a pas eu de restriction, en particulier de lait, de nombreux cas de syndrome de MILKMAN ont été décrits.

Hormis ces conditions précitées, les ostéomalacies par carence alimentaire sont exceptionnelles dans nos pays.

GOUGH, LLOYD et WILLS ne signalent, en 1962, que trois observations d'ostéomalacie nutritionnelle en Grande-Bretagne (celle de Mac CANCE en 1953, de HILL en 1956 et de DENT en 1957). Ces auteurs rapportent, en 1964, trois nouvelles observations. Ces trois malades avaient eu pendant trois ans un régime carencé. Ils présentaient des douleurs osseuses avec tétanie dans un cas, des images de décalcification osseuse avec fissure de LOOSER mais, dans deux observations, on pouvait évoquer une hyperparathyroïdie primaire ou secondaire étant donné la résorption sous-corticale avec, dans un cas, disparition de la lamina dura, mais la biopsie montrait de larges bordures ostéoïdes. Du point de vue biologique : la calcémie est à 76 mg, la phosphorémie à 22,5 mg, les phosphatases alcalines à 43 unités King-Armstrong, la calciurie de 24 heures à 76 mg, le calcium fécal à 202 mg (dans deux cas). Après six jours de 600.000 unités de vitamine D sous régime comportant 120 unités de vitamine D, la calciurie remonte à 160 mg et le calcium fécal est à 366 mg, ce qui fait, en tenant compte du régime, une rétention calcique de 10 % environ. Après trois mois de traitement, guérison clinique et amélioration des signes histologiques.

Ainsi, plus que de carence alimentaire, il vaut mieux parler de restriction alimentaire se rencontrant dans des cas individuels bien particuliers.

Sauf, dans certaines conditions sociales misérables - encore que, dans ces cas, l'ostéomalacie ne semble pas tellement plus fréquente - il s'agit bien souvent de malades qui, pour suivre un régime motivé par une affection chronique ou par tendance personnelle, arrivent à supprimer de façon définitive tous produits laitiers. Nous en rapprocherons les restrictions des aliénés.

Il est étonnant, comme le remarque JESSERER, "de voir combien souvent l'ostéomalacie de n'importe quelle origine survient chez des gens qui n'aiment pas le lait". Dans ces carences alimentaires, il faut rechercher non pas seulement la carence calcique ou vitaminique mais aussi les carences protidiques, glucidiques et minérales. Dans l'ensemble, la ration calorique, dans ces cas, est très largement hypocalorique. Le dépistage dans l'alimentation de certaines substances pouvant entraîner une mauvaise absorption du calcium fait partie de la recherche étiologique.

De plus, cette carence calcique et vitaminique alimentaire est difficilement dissociable de la carence solaire ou des pertes calciques lors de la grossesse ou de l'allaitement.

- la carence solaire ou "anhélie" joue un rôle important dans les ostéomalacies des pays orientaux. Mais son rôle n'est pas nul dans nos régions - tout au moins comme facteur adjuvant.

- les pertes calciques lors des grossesses répétées et des allaitements prolongés ne sont pas négligeables. Dans nos régions, les ostéomalacies se rencontrent le plus souvent chez la femme après la cinquantaine mais ces deux facteurs ne sont pas à sous-estimer car ils ont pu créer un état limite d'équilibre et, à l'occasion d'un trouble digestif, ou même par simple restriction alimentaire relativement fréquente chez les gens âgés, peut se déclarer une ostéomalacie.

MECANISME D'ACTION DE LA CARENCE PHOSPHO-CALCIQUE ET VITAMINIQUE

La carence phosphorée ne semble pas intervenir dans le déterminisme des ostéomalacies d'apport, étant donné sa très large distribution alimentaire.

La carence calcique alimentaire peut intervenir dans la genèse des ostéomalacies mais il est difficile d'en fixer les limites, sauf dans les cas où les besoins en calcium sont très élevés (grossesse ou lactation).

C'est l'absence de vitamine D qui empêche l'absorption du calcium. Ce sont donc plus des ostéomalacies par carence d'absorption que des carences par insuffisance d'apport alimentaire, comme l'ont montré, dès 1925, MAXWELL puis MILES et FENG.

Les besoins journaliers en calcium sont de 600 à 800 mg, mais quand la vitamine D est utilisable, des régimes avec 300 ou 400 mg sont suffisants pour maintenir un os normal. Les adultes peuvent donc conserver un bilan calcique positif avec un chiffre d'apport bas, sauf dans des conditions particulières. Pendant la grossesse, l'ingesta normal de calcium n'est pas suffisant pour maintenir un stock calcique. Les bilans calciques pendant la gestation traduisent le besoin foetal et SNAPPER rapporte l'étude faite avec un calcium radioactif qui montre le passage rapide des atomes de calcium dans la barrière placentaire. Il s'établit un gradient calcique foeto-maternel dont le taux le plus élevé est dans le plasma foetal. L'analyse du placenta révèle de grandes quantités de calcium. Le squelette du nouveau-né contient 20 à 30 gr de calcium et 14 gr de phosphore. Pendant l'allaitement, les pertes calciques sont encore plus lourdes. Le lait

contient 250 à 300 mg de calcium par litre. Pendant le premier mois d'allaitement, il peut y avoir des pertes calciques de l'ordre de 300 à 400 mg par jour. Ces faits expliquent que les premières descriptions de l'ostéomalacie l'aient été sous le nom d'ostéomalacie puerpérale.

Chez le vieillard, BECK, BERTHAUD et LASSABLIÈRE, en étudiant le bilan de 25 malades d'hospice, ont montré l'existence d'une carence calcique d'apport. Les besoins sont difficiles à préciser de façon exacte. Pour ACKERMAN et TORON ils seraient de 16,7 mg par kg chez la femme âgée et de 18,6 mg chez l'homme âgé. Mais ROBERTS trouve des chiffres allant de 9,4 à 23,7 mg par kg suivant la technique des bilans utilisés et MALM évalue les besoins entre 200 et 1.000 mg. En définitive, il semble bien que les besoins du vieillard ne soient pas tellement différents de ceux de l'adulte.

L'avitaminose D d'apport joue beaucoup plus sûrement un rôle car cette vitamine est nécessaire à l'absorption intestinale du calcium. Le minimum journalier de vitamine D nécessaire est inconnu mais FOURMAN pense qu'il peut être inférieur à 100 unités. Les sources de la vitamine D sont doubles :

- une petite quantité est d'origine alimentaire. Hormis quelques huiles extraites à partir du foie de certains poissons (morue surtout), les aliments les plus riches en vitamine D sont le lait (20 unités par litre en hiver et 10 unités en été - GOUCH-), les poissons, le jaune d'oeuf.
- la plus grande partie provient de l'irradiation solaire. Le rayonnement solaire est compris entre 230 et 313 Å. Ces rayons sont absorbés par les murs, le verre, la fumée, le brouillard et la vapeur d'eau. Le pouvoir de pénétration cutanée des ultra-violets est faible, comme le note de SEZE. Il ne dépasserait 1/2 mm - ce serait donc seulement dans les couches toutes superficielles de la peau que se produirait la transformation de la provitamine en vitamine D.

Cette carence solaire explique les ostéomalacies épidémiques rencontrées dans le Nord de la Chine, peu ensoleillé et dans les pays où, par suite de coutumes religieuses ou sociales, les gens vivent dans des maisons isolées du soleil, comme l'a bien montré SNAPPER. Dans nos régions, la carence solaire intervient sûrement. Il est fréquent de voir se développer une ostéomalacie pendant l'hiver chez des personnes peu exposées au soleil (religieuses) et cette affection serait plus fréquente dans les villes que dans les campagnes. "Cette carence entre en ligne de compte également chez des malades alités depuis de nombreuses années mais on peut aussi la rencontrer chez des individus qui, pour une raison quelconque, sont privés de soleil, et même, quoique rarement chez des êtres jeunes. C'est ainsi que HANSEN, en 1942, a rapporté le cas d'un étudiant qui, présentant une affection cutanée qu'il attribuait à l'action de la lumière, fuit systématiquement le soleil pendant deux ans et finit par tomber malade d'une ostéomalacie." (JESSERER).

A côté de cette insuffisance d'apport calcique ou vitaminique, l'alimentation peut contenir des substances qui entravent l'absorption du calcium. L'acide phytique forme avec le calcium un phytate de calcium insoluble, donc inabsorbable. Mac CANCE et WIDDOWSON (cité par LICHTWITZ) ont montré l'inconvénient du pain complet, de la farine d'avoine et, d'une façon plus générale, de tous les aliments contenant des céréales partiellement blûtées. Or, c'est précisément ces céréales qui forment le principal aliment des populations orientales. Ces farines mal blûtées servaient à faire le pain pendant les deux dernières

guerres. Ce rôle de l'acide phytique n'est pas cependant majeur, car il y a adaptation de l'organisme et diminution, voire perte, de l'effet calciprive. Un déséquilibre phosphocalcique avait été avancé comme facteur de précipitation dans l'intestin de sels calciques insolubles. Si la pauvreté en calcium va souvent de pair avec un régime riche ou normal en phosphore - vu sa très large répartition dans l'alimentation - ce trouble ne semble pas expliquer l'entrave à l'absorption calcique et ne permet pas de comprendre l'effet de la vitamine D.

D'autres aliments ont été taxés d'action calciprive : épinards, oseille à cause de leur richesse en acide oxalique, mais ces aliments ne représentent pas la base de l'alimentation. Le sulfate de soude, l'huile de paraffine peuvent entraver l'absorption calcique, mais leur usage n'est pas tellement généralisé ou, tout au moins, ils ne sont pas employés de façon continue.

En somme, les ostéomalacies par carence alimentaire sont tout à fait exceptionnelles dans nos régions. Elles sont surtout dûes à une carence en vitamine D par défaut d'apport alimentaire ou par anhélie, les apports calciques étant, semble-t-il, toujours suffisants.

II - LES OSTEOMALACIES PAR CARENCE D'ABSORPTION

Elles représentent la cause principale des ostéomalacies observées dans nos régions (plus de 50 % pour NORDIN). Cette malabsorption peut être d'origine intestinale ou pancréatique mais elle peut être secondaire à une gastrectomie ou à une atteinte hépto-biliaire.

A - LES OSTEOMALACIES PAR MALABSORPTION INTESTINALE

Elles ont en commun :

- a) un syndrome intestinal fait de diarrhée chronique, rebelle mais inconstante, avec surtout une élimination fécale pathologique avec selles abondantes, non moulées, fétides et surtout riches en graisses sous forme d'acides gras et de savons.
- b) un syndrome carentiel comprenant :
 - * outre les signes de carences phosphocalciques, une atteinte marquée de de l'état général avec amaigrissement, asthénie, anémie de type hyperchrome ou hypochrome.
 - * des troubles cunatéo-muqueux avec langue rouge, dépapillée, stomatite aphtoïde parfois, rhagades aux commissures labiales. La peau est sèche, voire hyperpigmentée dans quelques cas.
 - * des oedèmes peuvent se rencontrer dans les formes sévères de même que d'autres signes d'hypovitaminose (A-K par exemple).

Les causes en sont variables.

- 1 - Les sprues représentent la forme la mieux définie des syndrômes de malabsorption.

C'est HOLST qui semble avoir décrit le premier des pseudo-fractures dans la sprue mais ces observations n'avaient pas de données biologiques phosphocalciques. HOLMES et STARR, THAYSEN (cités par JUERGENS) décrivent des douleurs osseuses chez les malades présentant une diarrhée graisseuse.

En 1932, BENNETT, HUNTER et WAUGHAM rapportent une série de cas avec malformation du squelette au cours de stéatorrhée. En 1949, MACH, FABRE, ODIER et DUCOMMUN publient l'observation d'un homme atteint d'entérite chronique avec diarrhée graisseuse qui présente une ostéomalacie : nombreuses fissures osseuses, calcémie à 78 mg, phosphorémie à 28 mg, phosphatases alcalines à 10,6 unités Bodansky, calcium fécal à 1900 mg alors que le calcium ingéré est de 910 mg. Larges bordures ostéoïdes avec un certain degré d'ostéite fibreuse. Présence de taches pigmentaires. Recalcification par la vitamine D.

En 1953, HARALD, SALVESEN et JENS-BOE étudient sur 85 malades les anomalies phosphocalciques. Quatorze malades ont un produit Calcium x Phosphore "critique" à 2.700 mais sans ostéomalacie. Ces auteurs retiennent 40 malades soit 47 %. Si 18 malades ont un sérum ostéomalacique, il n'existe pas de signes osseux de la maladie. Il semble que l'on puisse retenir seulement 7 malades qui présentaient des fissures osseuses de MILKMAN. Du point de vue biologique : la calcémie est à 78 mg, la phosphorémie à 29 mg, les phosphatases alcalines à 32 unités W. Après 70.000 et 300.000 unités de vitamine D per os, la calcémie remonte à un chiffre normal et les phosphatases alcalines descendant à 18,5.

En 1954, BADENOCH et FOURMAN (cités par LAYANI) rapportent trois nouvelles observations d'ostéomalacie par sprue.

En 1956, JUERGENS, SCHOLZ et WOLLAEGGER décrivent cinq cas d'ostéomalacies sévères associées à une stéatorrhée occulte par sprue non tropicale. La calcémie est à 70 mg, la phosphorémie à 26 mg, les phosphatases alcalines à 8 unités Bodansky (dans trois cas) et à 69 unités B. (dans deux cas). Il existe une déminéralisation diffuse avec, dans trois observations, des images de pseudo-fractures. Il n'est pas fait mention de biopsie osseuse. L'amélioration a été indiscutable par la vitamine D. Du point de vue digestif, le contenu en graisses des selles par jour était de 32,2 g.

En 1957, SNAPPER rapporte une ostéomalacie due à une malabsorption par sprue avec sclérodermie. Les radiographies osseuses montrent une résorption osseuse, une déminéralisation et des fractures anciennes des branches ischio-pubiennes. Biologiquement, la calcémie est à 88 mg, la phosphorémie à 13 mg, les phosphatases alcalines à 32 unités B., la calciurie de 24 heures à 98 mg. Dans les selles, 58 % d'élimination des graisses avec 36 % de graisses neutres et 22 % de graisses acides. Un traitement à la vitamine D amène en six semaines la guérison complète de l'ostéomalacie.

En 1959, LAYANI, DURUPT et PAQUET décrivent l'observation d'un malade présentant une stéatorrhée au long cours avec ostéomalacie : pseudo-fractures, la calcémie est à 90 mg, la phosphorémie à 25 mg, et guérie par l'adjonction de cortisone à la thérapeutique vitaminique et calcique. Il existait un défaut dans

l'absorption des graisses (30 % d'élimination) un déficit pancréatique (amylasurie à 128 unités W.) et une image de jéjunite à la radiographie barytée. De plus, chute précoce des dents et ces auteurs signalent un cas semblable de Mac KAY et WOLWILLES (1935) chez une femme de 25 ans ayant une stéatorrhée depuis l'enfance.

En 1963, HAAS, CANARY, KYLE, MEYER et SCHAAF rapportent 4 cas d'ostéomalacies au cours de la sprue. La calcémie est à 90 mg, la phosphorémie à 31 mg, les phosphatases alcalines à 7,5 unités B., la calciurie de 24 heures à 45 mg et, après administration de calcium intra-veineux, il existe une différence de 86 % par rapport aux dosages avant et après (10 mg par kilo en trois heures).

En 1963, MILHAUD, VESIN et CATTAN étudient le métabolisme du calcium à l'aide des isotopes dans les syndrômes de malabsorption chez dix malades dont un seul présentait une ostéomalacie. Ces auteurs notent les perturbations suivantes : hypocalciurie considérable indépendante des variations de la calcémie associée à une augmentation de l'excrétion de calcium endogène. Les résultats du malade atteint d'ostéomalacie sont les suivants : calcémie à 98 mg, phosphorémie à 31 mg, calciurie de 24 heures à 25 mg, coefficient d'absorption, exprimé en pourcentage, à 23,8 - excrétion du calcium par l'intestin en mg : 247. Le bilan est négatif à - 60 mg. La radioactivité des selles (en pourcentage de la dose injectée) est à 3,1.

En 1964, FOURMAN et HAAPANEN rapportent l'étude de quatre malades présentant une stéatorrhée, une ostéomalacie et une tétanie par hypocalcémie.

En 1964, STEINBACH et NOETZLI étudient les lésions radiologiques de 12 ostéomalacies après sprue.

En 1965, MOSS, WATERHOUSE et TERF rapportent une observation associant un syndrome de malabsorption sans stéatorrhée et une ostéoporo-malacie avec fractures spontanées. Le taux d'excrétion fécale des acides gras est normal mais le test au D-xylose est très pathologique. La guérison a été obtenue par la suppression du gluten.

Il est classique d'opposer suivant les conditions d'apparition :

- Les sprues tropicales observées dans les pays chauds avec ses deux foyers géographiques comme le rappelle DUBARRY, l'un très vaste correspondant à l'Extrême Orient tropical et sub-tropical et l'autre très limité localisé à Porto-Rico.
- La sprue essentielle ou sprue nostras ou stéatorrhée dite idiopathique qui correspond chez l'enfant à la maladie coeliaque. Ces trois dénominations semblent, en fait, recouvrir la même maladie.

L'examen radiographique de l'intestin grêle montre des anomalies de la morphologie et de la dynamique réalisant les aspects dits de "grêle fonctionnel" avec un aspect éparpillé et dilué de la baryte dans un liquide d'hypersécrétion; une disparition de la plicature normale ou au contraire hypertrophie des plis; une alternance d'anses atones et d'anses contractées réalisant l'aspect en "boyau de poulet" et un allongement de la durée du transit surtout dans l'iléon.

Pour LAWS, ces images seraient indépendantes du type de l'atrophie des villosités, de l'état clinique, de la sévérité de la diarrhée et de l'état fécal des graisses.

Les épreuves d'absorption sont souvent globalement perturbées :

- L'absorption des glucides : courbe plate de l'hyperglycémie provoquée mais surtout baisse de l'élimination urinaire après test au D-xylose.
- L'absorption des lipides est souvent nulle. Elle est étudiée par l'épreuve de WARTER (transit lipidobaryté) et actuellement par les épreuves à la trioléine et à l'acide oléique marqués qui montrent une augmentation de la radioactivité fécale et une diminution de la radioactivité urinaire. Mais COX, en étudiant cette épreuve sur 33 malades qui avaient une stéatorrhée et 67 sans stéatorrhée, trouve des résultats similaires dans les deux cas.
- L'absorption du fer, de la vitamine B 12 et de l'acide folique est perturbée, et il est fréquent de trouver une anémie para-biermérienne
- L'absorption calcique : FOWLER, FONE et COOKE étudient les différentes fractions du calcium chez 25 malades présentant une stéatorrhée idiopathique dont 11 présentaient une ostéomalacie (dont 3 en évolution avec signes radiologiques et confirmée par la biopsie dans trois cas). La calcémie est à 90 mg, le Ca lié aux protéines à 34 mg contre 39 mg, le Ca ultra-filtrable à 58 mg contre 62 mg, le Ca ionisé à 53 mg contre 60 mg et le Ca complexé à 5 mg contre 2 mg.

MILHAUD, sur 10 syndrômes de malabsorption, trouve une calcémie à 87,4 mg, une phosphorémie à 38 mg (étudiée sur 4 cas dont un est à 68), une calciurie de 24 heures à 61 mg (avec des extrêmes de 10 à 221), un coefficient d'absorption en pourcentage de 26,2. L'excrétion de calcium par l'intestin en mg est à 266 et le bilan à - 993 mg.

La biopsie jéjunale apporte un complément d'information en montrant une atrophie totale ou partielle des villosités, des altérations des cellules épithéliales de surface qui apparaissent rasées ou simplement aplaties et parfois des lésions de la sous-muqueuse à type d'infiltration discrète.

Tout récemment, MALIK, WATSON, MURRAY et CRUICKSHANK ont proposé la recherche d'anticorps fluorescents avec antigène provenant soit de la muqueuse jéjunale, soit à partir d'un broyat de gluten par pepsine-trypsine.

Mis à part certaines causes infectieuses de probabilité d'ailleurs discutée, l'étiologie exacte des sprues reste encore inconnue. Il semble qu'au moins un certain nombre de stéatorrhées relève d'une intolérance à la gliadine contenue dans les farines des céréales.

Ce sont les auteurs hollandais avec DICKS, WEIGERS, Van DE KRAMER qui, en innocentant l'amidon, ont prouvé que, seule, la fraction protéique des farines, le gluten, et plus spécialement la gliadine, était responsable.

Le mode d'action de cette intolérance au gluten est mal connu. VACHON pense qu'il s'agirait d'un déficit enzymatique constitutionnel et, pour MALIK, il existerait une réaction antigène-anticorps au niveau de la muqueuse jéjunale.

2 - Si les sprues représentent le grand groupe des stéatorrhées, il existe toute une série de causes qui peuvent être à l'origine d'un syndrome de malabsorption. Les ostéomalacies rapportées dans ces conditions ne sont pas fréquentes et peuvent, à des degrés divers, se ranger dans le cadre de l'entéropathie exsudative, cadre duquel les sprues ne sont pas exclues.

a) - Les jéjuno-iléites infectieuses subaiguës ou chroniques.

CATTAN et MAINGUET, à propos de quatre cas de jéjuno-iléites chroniques, ne signalent pas de trouble ostéomalacique (mis à part une calcémie à 76 mg dans un cas) alors que leurs malades présentaient, une fois, une dénutrition très sévère et, dans deux cas, une stéatorrhée importante. Les iléites régionales (maladie de CROHN) peuvent se compliquer de stéatorrhée avec ostéomalacie comme dans une observation de STEINBACH et NOETZLI.

b) - Les parasitoses intestinales, surtout la lambliaose pour VACHON, peuvent entraîner une stéatorrhée. La seule association parasitose-ostéomalacie que nous ayons retrouvée est celle d'un malade de SNAPPER qui présentait une moniliase.

c) - Toutes les causes de stéatorrhées pourraient être évoquées. Nous rappellerons, seulement, qu'un malade de SNAPPER avait une sclérodermie avec atteinte intestinale et ostéomalacie.

d) - Les sténoses intestinales du fait de l'indication chirurgicale donnent rarement une stéatorrhée au long cours et, plus exceptionnellement, une ostéomalacie. Nous avons retrouvé dans la littérature une observation : - celle de WARTER, WEILL et SIMLER, en 1958. Leur malade présentait une ostéomalacie et une tétanie par sténose duodénale sous-vatérienne due à une adénopathie tuberculeuse. Il existait une démarche en canard, une décalcification et, du point de vue biologique, une calcémie à 60 mg, une calciurie de 24 heures à 29 mg, une phosphaturie de 24 heures à 423 mg. La phosphorémie est normale. Pas de biopsie osseuse. L'administration de vitamine D n'entraîne pas de modification de la calciurie mais cette injection avait été faite avec une solution huileuse.

L'observation de VESIN, MILHAUD et CATTAN rapportée en 1963 est intéressante. Il s'agit d'un malade qui présente une malabsorption par sténose de l'iléon avec jéjuno-iléite. Il n'existe pas de signe osseux mais la calciurie est effondrée à 15 mg et l'excrétion intestinale du calcium étudiée par les isotopes est considérablement élevée à 322 mg. Treize mois après l'intervention le bilan calcique est normal.

e) - Enfin, dans les suites d'interventions chirurgicales, on peut rencontrer des syndromes de malabsorption qui peuvent être dûs :

- à une résection étendue du grêle où intervient non seulement la longueur du segment réséqué mais aussi sa topographie. HAAS rapporte une ostéomalacie après résection colique : calcémie à 96 mg, phosphorémie à 30 mg, phosphatases alcalines à 5,9 unités et calciurie de 24 heures à 55 mg. Après calcium intraveineux 63 % du calcium est retenu.

- à une fistule interne ou anastomose volontaire ou non dont nous rapprocherons le syndrome de l'anse borgne après anastomose latéro-latérale. Un des malades de SNAPPER a développé son ostéomalacie après iléostomie mais la vérification a découvert, en plus, une cirrhose.

En somme, mises à part les ostéomalacies par sprue, les autres causes de stéatorrhées sont rarement responsables d'une ostéopathie calciprive.

MECANISME D'ACTION DES STEATORRHEES

La mauvaise absorption peut dans son ensemble expliquer l'ostéomalacie, encore qu'un certain nombre d'inconnus persiste.

La déperdition calcique semble devoir être évoquée en premier lieu. La richesse des fécès en acides gras due à la mauvaise absorption des sels biliaires explique la formation de savons calciques insolubles, donc inabsorbables ce dont rend compte l'augmentation du calcium fécal qui a pour conséquence une chute du calcium sanguin. Mais, il est des cas, comme l'a montré MILHAUD, où le calcium fécal est normal et, dans ces conditions, l'hypocalcémie est difficilement explicable.

Un trouble dans l'absorption de la vitamine D ou de ses précurseurs peut intervenir. Existe-t-il une malabsorption élective de la vitamine D comme cela a été décrit pour la vitamine B 12 ?

L'absorption du phosphore a été peu étudiée, mais il est possible que la stéatorrhée gêne son absorption intestinale, encore que cet ion soit rapidement diffusible.

Le déficit protéique, bien étudié par les méthodes isotopiques avec de l'albumine marquée à l'Iode 131, peut intervenir, comme le pense LICHTWITZ, en gênant soit l'absorption calcique soit peut-être aussi celle de la Vitamine D. Ce défaut d'apport protéique explique la fréquence avec laquelle on rencontre des lésions d'ostéoporose.

Enfin, la mauvaise absorption des glucides serait, pour LICHTWITZ, la source de pullulation microbienne qui pourrait détruire la vitamine D. Pour LICHTWITZ, la lésion ou la modification de la muqueuse jéjunale peut compromettre le métabolisme calcique de deux manières : soit indirectement en modifiant le métabolisme intra-cellulaire de la vitamine D soit directement en empêchant la pénétration du calcium dans la partie initiale de l'intestin grêle. Ce rôle de l'intervention de la cellule intestinale est suggéré par l'efficacité non régulière des injections de vitamine D.

Enfin, MILHAUD trouve constamment une hypocalciurie. Son mécanisme est discuté et il semblerait qu'il existe une conservation au niveau du rein du calcium sans que l'on en connaisse le mécanisme.

FOURMAN et HAAPANEN ont étudié la réponse parathyroïdienne chez quatre malades par le test d'ELLSWORTH-HOVAR. Ces auteurs émettent l'hypothèse que l'hypocalcémie avec ostéomalacie au cours des stéatorrhées est due à une résistance à la parathormone. HARALD et coll. suggèrent qu'il existe un facteur intrinsèque nécessaire au fonctionnement des parathyroïdes et que ce facteur n'est pas absorbé dans cette maladie. Mais le rôle d'un hyperparathyroïdisme secondaire dépend d'une hypocalcémie et celle-ci n'est pas constante.

En somme, les ostéomalacies par malabsorption intestinale, vraisemblablement dûes à une altération de l'équilibre enzymatique de la paroi intestinale relevant de causes variées, se rencontrent essentiellement dans les sprues et semblent dûes à une mauvaise absorption du calcium ou de la vitamine D.

B - LES STEATORRHEES D'ORIGINE PANCREATIQUE, par insuffisance de la sécrétion externe, peuvent être à l'origine d'ostéomalacie. Cette association ne semble pas très fréquente. Quelques observations seulement ont été rapportées.

En 1963, HAAS, CANARY, KYLE, MEYER et SCHAAF, sur une étude de 11 malades, trouvent deux ostéomalacies au cours d'une pancréatite chronique. Biologiquement, la calcémie est à 95,5 mg, la phosphorémie à 27 mg, la calciurie de 24 heures à 55 mg, les phosphatases alcalines à 11,9 unités B. Après administration de calcium, la rétention calcique est de 63 %.

En 1964, LAMOTTE-BARILLON, BERNIER, TRICOIRE et LABROUSSE rapportent un cas "de grande ostéomalacie avec pancréatite calcifiante". Du point de vue osseux, il existe des fissures multiples de MILKMAN et une déminéralisation; la calcémie est à 80 mg, la phosphaturie à 27 mg, la calciurie de 24 heures à 8 mg, la phosphaturie de 24 heures à 2000 mg. L'élimination calcique est inférieure à 10 % après 616 mg de calcium et la biopsie osseuse montre des bordures ostéoides. Du point de vue digestif : calcification pancréatique avec déficit des deux sécrétions exocrine et endocrine. Il existe une mauvaise digestion des fibres musculaires et des graisses et les épreuves à la trioléine et à l'acide oléique sont toutes deux anormales. A noter que leur malade présentait en outre une hyperlipémie et une discrète amino-acidurie.

DEGRAZIA et RICH étudient l'absorption intestinale du calcium 45 chez un malade qui présente une ostéomalacie par insuffisance pancréatique. Le calcium sanguin est à 100 mg. Après injection de 5 à 10 microcuries de calcium dans 100 ml contenant 10 mg de chlorure de calcium, il existe une absorption inférieure à 10 %.

STEINBACH et NOETZLI, sur 27 radiographies de malades ostéomalaciques, trouvent deux fois une insuffisance pancréatique.

Ces syndrômes de malabsorption se rencontrent exceptionnellement dans les tumeurs mais, le plus souvent, dans les pancréatites chroniques et les lithiasés et seraient la règle après pancréatectomie.

WHITFIELD, CRANE, FRENCH et BAYLE rapportent, en 1965, l'observation d'un malade vivant 15 ans après pancréatectomie totale pour pancréatite chronique due à une lésion maligne. Du point de vue osseux, le calcium, le phosphore sérique de même que les radiographies du squelette sont normaux.

L'origine pancréatique de ces ostéomalacies est dans l'ensemble assez facilement mise en évidence étant donné qu'il faut un trouble relativement important pour qu'elles apparaissent. Le diagnostic repose :

- pas tellement sur les signes cliniques qui peuvent être absents. Mais la douleur pancréatique avec sa topographie particulière est un appoint précieux quand elle existe.
- surtout sur les anomalies radiographiques avec déformation du cadre duodénal après repas baryté, modification du volume du pancréas apprécié par les stratiographies axiales transverses mais surtout par la découverte de calcification et sur les examens biologiques par l'analyse coprologique permettant classiquement d'opposer les stéatorrhées à graisses neutres d'origine pancréatique aux stéatorrhées à graisses dédoublées d'origine intestinale et surtout, actuellement, par les études isotopiques avec emploi successif de l'acide oléique et de la trioléïne. Ce test serait pour VACHON de grande importance montrant une perturbation de l'acide oléique dans les malabsorptions intestinales et de la trioléïne dans les malabsorptions pancréatiques.

Ce test ne semble pas en définitive très spécifique comme le rappelle l'observation de LAMOTTE-BARILLON. Ceci tient probablement au fait qu'il existe souvent un trouble de l'absorption intestinale associé.

En somme, l'atteinte pancréatique isolée ne semble pas en elle-même responsable de lésions osseuses. En effet, il n'a jamais été signalé de troubles osseux au cours de la maladie fibro-kystique du pancréas.

Le développement d'une ostéomalacie en cas d'atteinte pancréatique semble donc le fait de lésions intestinales associées. Mais SARLES insiste sur le rôle des modifications lymphatiques, objectivées par la lymphographie, dans la genèse des stéatorrhées des pancréatites chroniques.

C - LES ATTEINTES HEPATO-BILIAIRES

Le retentissement osseux des atteintes hépato-biliaires est connu depuis longtemps grâce aux travaux expérimentaux.

En 1900, DOYON remarque l'apparition d'une ostéoporose chez le chien après fistule biliaire. PAWLOW, en 1905, réalise chez l'animal jeune une ostéomalacie avec arrêt de la croissance. En 1928, TAMMAN note l'existence de lésions osseuses chez l'animal après abouchement de la vésicule à la vessie; BUCHBINDER et KERN, par ligature du cholédoque chez de jeunes chiens, trouvent au trentième jour une diminution du calcium sanguin avec raréfaction osseuse, aminuement de la corticale et agrandissement de la cavité médullaire.

En 1935, LERICHE et JUNG étudient les réactions endocriniennes et, en particulier, parathyroïdiennes, par dérivation biliaire avec anastomose cholédoco-urétérale ou vésiculo-vésicale et remarquent l'apparition d'une hypertrophie macroscopique des glandes avec des signes histologiques d'hyperfonctionnement : ces signes restant inchangés après réimplantation du cholédoque dans l'intestin.

En 1938, HEYMANN, par ligature des conduits biliaires chez le rat, obtient une cirrhose biliaire en trois semaines avec troubles osseux de type rachitique et note qu'il faut une dose de vitamine D 10 à 12 fois plus forte pour obtenir une guérison.

Ces différents travaux permettent de penser que l'absence de sels biliaires dans l'intestin gêne l'absorption des graisses et donc des vitamines liposolubles.

En clinique, le retentissement osseux de la rétention biliaire est d'abord nié par LINTON, en 1931, puis par CHABROL et COTTET mais ultérieurement MORENA note une chute du calcium sanguin dans les hépatites et MONTELO trouve un bilan calcique négatif **chez les ictériques**.

Malgré la fréquence des ictères par rétention, les ostéomalacies par défaut en sels biliaires semblent tout à fait rares.

SEIDEL, en 1910 (cité par LOEPER), rapporte une ostéomalacie avec nombreux ostéoclastes chez une femme ayant subi une cholécystectomie pour lithiase avec persistance d'une fistule biliaire pendant cinq ans.

LOEPER, LEMAIRE et LESOBRE, en 1939, rapportent l'observation d'une hépatite chronique mélanodermique et ictérigène avec lésions malaciques des vertèbres mais il n'existait qu'une simple transparence osseuse sans fissures, le calcium sanguin était normal et il n'y avait pas de confirmation histologique.

FRASER, en 1943, décrit une décalcification généralisée chez un jeune homme de 18 ans.

SERRE et MIROUZE, cités par LARCAN, signalent des cas de cirrhose biliaire compliquée de spondylomalacie.

COCCHI, cité par LICHTWITZ, en 1951, rapporte deux observations chez des femmes atteintes de fistules biliaires dont une avec ostéoclastose.

SNAPPER, en 1954, étudie deux observations de cirrhose biliaire : l'une correspondant à une obstruction des gros canaux biliaires et l'autre à celle des petits canaux avec xanthomes cutanés mais, dans les deux cas, il n'existait pas de contrôle anatomique et l'élévation des phosphatases alcalines peut être mise sur le compte de la rétention biliaire. Cet auteur rapporte les conclusions de AHRENS qui, sur 22 cas de cirrhose biliaire primitive, trouve 12 fois une déminéralisation osseuse sans anomalies biologiques. Il pense qu'il s'agit d'ostéomalacie sur la bonne réponse du point de vue clinique à la vitamine D mais il existe souvent une ostéoporose comme en témoigne le taux abaissé des oetrogènes.

ATKINSON, NORDIN et SHERLOCK, en 1956, étudient le retentissement osseux au cours de 25 rétentions biliaires et trouvent, selon LICHTWITZ, neuf décalcifications.

Dans une revue générale sur l'étude biologique de la cholostase intra-hépatique, VARAY et MASSON, en 1957, ne signalent aucune modification du métabolisme phosphocalcique hormis une élévation des phosphatases alcalines.

En 1958, URBAIN et CAROLI, dans leur revue sur les cirrhoses, ne signalent qu'une cirrhose biliaire dont la réponse aux explorations biologiques est de type ostéoporotique.

En 1962, de SEZE, LICHTWITZ, RYCKEWAERT, BORDIER et MAZABRAUD, sur 60 cas d'ostéomalacie, ne trouvent que trois lithiases biliaires.

En 1964, LARCAN, RAUBER, STREIFF, THIRIET et SAPELIER rapportent l'observation d'une malade qui présente une cirrhose cholostatique confirmée par l'histologie et la vérification et une ostéomalacie définie sous les quatre aspects clinique, biologique, radiologique et histologique. A cette occasion, ces auteurs rapportent les différentes mises au point récentes sur les cirrhoses biliaires et remarquent qu'il n'est fait état d'aucune complication osseuse, à l'exception d'une fracture spontanée de D12 (thèse de SALINIER - Lyon) mais il est bien difficile de retenir ce seul signe comme très significatif.

Ainsi, il apparaît que les ostéomalacies au cours des rétentions biliaires sont assez exceptionnelles.

Pour LICHTWITZ, les ostéopathies seraient, par contre, très fréquentes chez les malades atteints d'affection mésenchymateuse du foie et plus spécialement de cirrhoses. Cet auteur cite de nombreuses publications concernant des ostéopathies au cours d'hépatites, de cirrhoses hypertrophiques ou atrophiques avec ou sans ictère.

En fait les ostéomalacies semblent également rares au cours des cirrhoses comme en témoigne le dépouillement de différentes statistiques récentes :

En 1958, URBAIN et CAROLI, étudiant le métabolisme phosphocalcique de 23 malades (19 cirrhoses alcooliques et 4 cirrhoses métaboliques) ne trouvent que 5 ostéomalacies avec une calcémie à 90 mg, une phosphorémie à 34 mg, des phosphatases alcalines à 2,7 unités Bodansky, une calciurie de 24 heures à 32 mg et une phosphaturie de 24 heures à 792 mg (dans 4 cas). Après hypercalciurie provoquée, la rétention moyenne est de 6 % et, après injection de vitamine D, la calciurie moyenne de 24 heures est de 48 mg. Dans ces 5 cas, il n'a pas été recherché ni les fractures, ni la décalcification et ces malades ont été classés dans le groupe 1 d'ALBRIGHT. La réponse, dans les autres cas, est cinq fois normale et treize fois de type ostéoporotique.

LICHTWITZ, CACHIN, HIOCO, TUTIN et de SEZE, en 1959, étudient 25 malades cirrhotiques (dont nous retirerons 3 hémochromatoses pour les étudier séparément). Sur ce lot, il existait une cirrhose biliaire mais il ne nous a pas été possible de la différencier dans les tableaux globaux. Ces auteurs séparent les cirrhoses anascitiques et ascitiques :

- dans 7 cas de cirrhose anascitique, il ne trouvent qu'un seul cas d'ostéopathie mixte poro-malacique; la calcémie est à 88 mg, la phosphorémie à 40 mg, la calciurie de 24 heures à 75 mg, la phosphaturie de 24 heures à 881 mg. Après calcium intra-veineux, la rétention est totale et, après injection de vitamine D, la calciurie est à 64 mg. Les autres réponses sont de type ostéoporotique.

- dans 15 cas de cirrhose ascitique, ils trouvent huit réponses mixtes avec une calcémie à 83 mg, une phosphorémie à 35 mg, une calciurie de 24 heures à 56 mg et une phosphaturie de 24 heures à 486 mg. Après perfusion de calcium, rétention de 17 % et après vitamine D 2 la calciurie moyenne est à 65 mg. Les 7 autres réponses sont de type ostéoporotiques.

Ainsi, dans aucun cas, il n'a été trouvé d'ostéomalacie pure. Ces auteurs concluent qu'une réponse ostéoporotique est de règle dans les cirrroses anascitiques (6 sur 7) et dans la moitié des cirrroses ascitiques (7 sur 14).

En 1960, HUGUENIN, SUDAKA et MONIER étudient le métabolisme phospho-calci-que chez 17 malades cirrhotiques. Leur précédente étude sur 13 malades ne peut être retenue car, seules, les modifications après hypercalciurie provoquée étaient rapportées. Sur ces 17 malades, cinq présentaient des réponses ostéomalaciques. A noter que deux malades avaient subi antérieurement une gastrectomie et que, dans un cas, il s'agissait d'une maladie de WILSON. Calcémie à 96 mg, phosphorémie à 36 mg, phosphatases alcalines à 6,6 unités (dans deux cas), calciurie de 24 heures à 140 mg. Après injection de 176 mg de calcium, la rétention est de 4,5 % dans quatre cas et l'injection de vitamine D 2 montre une calciurie de - 40 % (calcul basé sur la différence avant et après). Dans sept autres cas il existe une réponse mixte poromalacique et dans cinq cas une ostéoporose. Ces auteurs pensent, comme LICHTWITZ, que les formes ostéoporotiques sont plus fréquentes dans les cirrroses hypertrophiques non ascitogènes.

En 1963, BOUR, BATTESTI et SCHAISON rapportent une observation de cirrhose compliquée d'hémochromatose et d'ostéomalacie affirmée à la radiographie par l'existence d'une déminéralisation et de sept fractures costales et, du point de vue biologique, par une calcémie à 70 mg, une phosphorémie à 25,6 mg, des phosphatases alcalines à 2,2 unités, une calciurie de 24 heures à 40 mg et une phosphaturie à 80 mg. Après calcium intra-veineux rétention de 10 % et l'injection de vitamine D 2 n'entraîne qu'une minime augmentation de la calciurie. Ces auteurs reprennent l'étude biologique de 8 autres cirrhotiques et trouvent une calcémie à 93 mg, une phosphorémie à 33 mg dans sept cas, des phosphatases alcalines à 35 unités, une calciurie de 24 heures à 159 mg. Après injection de calcium et de vitamine D 2 ils ne trouvent que deux réponses mixtes avec, respectivement, 23 % de rétention calcique et 42 mg de calciurie après vitamine. Dans deux cas, la réponse est normale et, quatre fois, elle est de type ostéoporotique. Dans aucun cas, il n'a été trouvé de réponse ostéomalacique pure. Ces deux réponses mixtes ont été trouvées chez des malades ayant une hypoprotéinémie importante avec inversion du rapport sérine/globuline.

En 1965, COLLESSON, GRILLIAT, MATHIEU et LAURENT trouvent, sur 44 malades présentant des modifications phosphocalciques ou radiologiques, 16 ostéomalacies avec calcémie à 87 mg, phosphorémie à 39 mg, phosphatases alcalines à 11 unités, calciurie de 24 heures à 92 mg et phosphaturie de 24 heures à 89 mg. Après calcium intra-veineux (176 mg) et vitamine D 2, la calciurie est respectivement de 147 et 133 mg. Dans 16 cas, il existe une réponse de type poromalacique, 6 autres sont de type porotique et 6 normales. Mais, sur le bilan radiologique, il n'est fait mention d'aucune pseudo-fracture et il n'y a pas de signature histologique.

Au cours des hémochromatoses, l'ostéomalacie semble également très rare.

En 1959, LICHTWITZ et coll. rapportent l'étude du métabolisme phosphocalcique dans trois cas d'hémochromatose. Calcémie à 100 mg, phosphorémie à 47 mg, calciurie de 24 heures à 101 mg et phosphaturie de 24 heures à 858 mg. Après hypercalciurie provoquée, 26 % de rétention dans deux cas et rétention totale dans un cas. Le test au calciférol ne montre une réponse ostéomalacique que dans le cas où la rétention était totale après calcium intra-veineux. Dans ce cas, il existait des signes radiologiques.

En 1960, DELBARRE étudie les ostéoporoses des hémochromatoses et ne signale pas d'ostéomalacie.

En 1963, JAFFRES rapporte un cas d'ostéomalacie au cours d'une hémochromatose familiale avec augmentation de la transparence osseuse mais sans fissures et du point de vue biologique, hypocalcémie à 72 mg avec calciurie nulle, phosphorémie à 46 mg et phosphaturie à 810 mg avec un rapport phosphaturie de 24 heures sur phosphorémie à 17,6. L'hypercalciurie provoquée montre une rétention totale du calcium injecté et l'épreuve au calciférol ne fait pas apparaître de calcium dans les urines. Pas de contrôle anatomique.

En somme, dans une revue sûrement très incomplète des ostéopathies calciprives au cours des atteintes hépato-biliaires, l'ostéomalacie apparaît comme une complication tout à fait exceptionnelle.

La plupart des observations ne comportent pas de signature radiologique certaine avec les images de pseudo-fractures et, pratiquement, aucune observation n'a de confirmation histologique. La preuve histologique étant peut-être difficile à obtenir chez des malades dont le parenchyme hépatique est altéré avec probablement une prothrombine basse.

Il est à noter que les perturbations phospho-calciques vont souvent de pair avec une hypoprotéïnémie et inversion du rapport sérine-globuline.

LICHTWITZ accorde une valeur, dans le degré de gravité des cirrhoses, à l'hypocalciurie et l'absence de modification après calcium intra-veineux et vitamine D 2. En fait, il semble difficile de retenir ces modifications comme témoin pronostic étant donné non pas tellement les difficultés techniques de ces bilans mais l'impossibilité d'obtenir des diurèses valables spontanément chez de tels malades.

MECANISME D'ACTION DANS LES ATTEINTES HEPATO-BILIAIRES

a - Dans les cirrhoses biliaires, qu'elles soient primitives ou secondaires, ou dans les obstacles sur la voie hépato-biliaire, il semble que l'absence de bile joue le rôle essentiel. On connaît en effet l'importance des sels biliaires dans l'absorption et l'émulsion des lipides.

Les sels biliaires interviendraient selon un double mécanisme dans les troubles de l'absorption calcique :

- un mécanisme indirect par les troubles de l'absorption lipidique, donc des vitamines liposolubles et de la vitamine D. Sans absorption des lipides, le

calcium va former avec les acides gras des savons insolubles qui vont être éliminés et par les modifications du pH intestinal avec acidose consécutive à la disparition du flux alcalin biliaire.

- un mécanisme direct pour LENGEMANN et DOBBINS. La présence de sels biliaires favorise l'absorption calcique sans intervention de la vitamine D. Ces auteurs, comme le rappelle LARCAN, constatent que l'administration orale ou par voie intra-péritonéale de taurocholate de soude accroît de façon importante et immédiate l'absorption du Ca 45 donné par la bouche sans apport simultané de vitamine D. Ils pensent que cet effet est secondaire à la cholérèse due aux sels biliaires car cette action disparaît chez l'animal après ligature des voies biliaires.

b - Dans les cirrhoses mésoenchymateuses, s'il existe des signes de rétention, le défaut, voire l'absence de bile, peut intervenir - nous n'y reviendrons pas. Mais d'autres facteurs semblent jouer un rôle :

- l'anorexie souvent importante chez ces cirrhotiques en voie de décompensation entraîne non seulement une carence d'apport calcique mais aussi protéique;
- l'insuffisance d'absorption par achylie gastrique ou, de façon plus générale, par gastrite éthylique;
- l'insuffisance rénale peut intervenir avec son corrolaire sur l'absorption intestinale mais elle est souvent difficile à évaluer;
- la diminution des 17 CS peut jouer un rôle;
- et surtout, il semble qu'il existe au premier plan un trouble dans le métabolisme de la vitamine D. Il y aurait impossibilité de stocker la vitamine D dans le foie et également impossibilité de synthèse à partir de ses précurseurs.

Quant au rôle des corticoïdes, il est très difficile à juger et il ne semble pas qu'ils interviennent dans la genèse de l'ostéomalacie.

D - LA GASTRECTOMIE peut, dans ses suites lointaines, donner un syndrome de dénutrition avec hypophosphocalcémie.

En 1947, BONORINO-UDAONDO et CASTEX, étudiant les troubles osseux chez 41 gastrectomisés trouvent 31 fois une décalcification osseuse. Mais il semble que l'on ne puisse retenir que trois observations comme ostéomalacie en raison d'une déminéralisation osseuse majeure avec déformation rachidienne, encore que dans un cas, on puisse discuter une hyperparathyroïdie.

Depuis, de nombreuses observations sont rapportées et notamment en France celles de :

LANGERON, MICHAUD et VINCENT, en 1956 : malade gastrectomisé dix ans auparavant et présentant un syndrome radiologique et biologique typique d'ostéomalacie. Pas de biopsie osseuse. Guérison complète par le calcium et le Stérogyl.

LOUYOT, MATHIEU et GAUCHER, en 1958, qui rapportent quatre cas d'ostéomalacie authentique avec fissures dans deux cas et importante décalcification dans tous les cas (calciurie à 79 mg, phosphorémie à 30 mg, phosphatases alcalines à 25 unités dans trois cas - pas d'étude de la calciurie ni de la phosphaturie - amélioration par le traitement de la vitamine D) et trois autres observations où le syndrome malacique n'est pas au complet. Ces mêmes auteurs reprennent, en 1961, l'étude du métabolisme osseux chez 50 gastrectomisés, y incluant les cas précédents et trouvent 32 syndrômes malaciques.

HILLEMAND, MIALARET et BOUTELIER, en 1960, publient le cas d'un malade gastrectomisé onze ans auparavant et qui présente une accélération du transit, une stéatorrhée et une ostéomalacie (avec fissures radiographiques, syndrome biologique caractéristique, mais pas de bordures ostéoïdes) résistante à toutes les thérapeutiques et qui a guéri en 22 mois après rétablissement du circuit duodénal.

LICHTWITZ, de SEZE, CACHIN, GUILLAMAT, HIOCO et PERGOLA, en 1961, étudient 42 gastrectomisés dont 37 avec exclusion duodénale de type FINSTERER-POLYA et 5 de type PEAN. Dans 15 cas, il existait des signes osseux cliniques et radiologiques (fissures dans 10 cas). Dans 12 cas, les explorations statiques et dynamiques ont montré une ostéomalacie vraie avec confirmation histologique dans 9 cas. Deux fois il existait une ostéoporomalie et une fois une ostéoporose. Sur les 27 autres malades, 14 ne présentaient aucune modification et, dans 13 cas, il existait des anomalies du calcium urinaire et sanguin (4 fois calcémie et calciurie basses, 4 fois calcémie normale et calciurie basse et 5 fois calciurie normale avec calcémie basse).

DEUIL, PUECH, TUGAYE, DULAC de FUGERES, BOUTELIER et DUPUY, en 1963, rapportent à leur connaissance la deuxième observation d'ostéomalacie après gastro-entérostomie, la première étant celle de Mac LEAN et OLEESKY en 1957.

MILHAUD, VESIN, BOURICHON, ROBERTI et VIGUIE, en 1965, étudient sur 11 malades ayant subi une gastrectomie des 2/3, type POLYA-FINSTERER, avec exclusion duodénale, le métabolisme calcique à l'aide des radio-isotopes. Ils trouvent deux ostéomalacies avec confirmation histologique et le syndrome biologique montre une calcémie à 94,5 mg, un pool à 5864 mg, une accréction à 1708 mg, une ostéolyse à 1902 mg, un calcium urinaire à 87 mg, un calcium fécal à 258,5 mg, un calcium ingéré à 943 mg, un calcium absorbé à 151,5 mg, un pourcentage d'absorption de 15 % et un bilan à - 194. Dans les neuf autres cas, les réponses sont de type ostéoporotique.

Enfin, il faut rappeler que HARTMANN, GUENIN et FAUVERT, en 1952, étudient 100 cas de gastrectomies pour lésions bénignes de type HOFMEISTER-FINSTERER. Ces auteurs s'intéressent aux troubles du métabolisme protéinique mais ne font aucune mention des perturbations phosphocalciques.

Nous rapporterons les statistiques étrangères postérieures à 1960 en rappelant cependant les cinq observations de Mac LEAN et OLEESKY qui font état de quatre gastrectomies des 2/3 (type POLYA) et d'une gastro-entérostomie.

HARVALD, KROGSAARD et LOUS, en 1962, rapportent l'étude de 38 malades ayant subi une gastrectomie partielle pour ulcère six mois à vingt ans auparavant. Il s'agissait 33 fois d'une intervention de type BILLROTH II ou POLYA, 3 fois d'un BILLROTH I, une fois d'une gastrectomie totale et une fois d'une gastroentérostomie.

Ces auteurs étudient les troubles du métabolisme phosphocalcique suivant la technique de NORDIN et FRASER. Après diététique pauvre en calcium (140 mg par jour) pendant quatre jours, injection de 15 mg de lévulinate de calcium dans les douze heures suivantes : normalement 41 % avec des extrêmes allant de 27 à 55 %. Trois malades (2 BILLROTH II et une gastro-entérostomie) présentaient une ostéomalacie avec signes radiologiques. Les dosages biologiques montrent une calcémie à 80 mg, une phosphorémie à 30,5 mg, une rétention calcique à 9 % et phosphatases alcalines à 15 unités.

Les dosages calciques effectués chez les autres malades montrent, dans 16 cas, une élimination urinaire calcique inférieure à la normale et dans cinq cas sur 14, un calcium fécal supérieur au calcium ingéré. Les phosphatases alcalines varieraient en fonction inverse de l'excrétion urinaire.

L'existence de diarrhée modifie l'excrétion calcique. Chez 15 malades qui présentaient un transit rapide, l'excrétion était de 17 % alors que chez les autres elle était de 32 %. Les dosages comparatifs suivant le type de l'intervention ne permettent pas d'établir de corrélation.

HALL et NEALE, en 1963, ne citent à leur connaissance que 21 cas publiés d'ostéomalacie après gastrectomie. Ils rapportent 18 malades, dont 6 avaient déjà fait l'objet d'une publication antérieure, à partir de l'étude de 194 gastrectomisés hospitalisés au Bristol Royal Infirmary; 12 malades avaient un ulcère gastrique, 4 un ulcère duodénal et deux fois la cause n'a pu être précisée. Le type de l'intervention était : 11 POLYA, 4 BILLROTH I, 2 gastro-entérostomies et, dans un cas le type de l'intervention était inconnu. Tous ces malades présentaient des douleurs osseuses et 16 avaient des modifications radiologiques avec décalcification, fractures ou fissures. Dans dix cas, calcémie à 89 mg, phosphorémie à 33 mg, phosphatases alcalines à 20,4 unités, trois fois le calcium et le phosphore étaient à la limite inférieure de la normale et, cinq fois seulement, le calcium ou le phosphore était à la limite inférieure. La calciurie n'a été déterminée que dans cinq cas oscillant entre 58 et 140 mg. La perfusion de 176 mg de calcium intra-veineux n'a été faite que deux fois avec une seule réponse de type ostéomalacique. L'excrétion des graisses était normale deux fois, à la limite dans trois cas et franchement en dessous de la normale dans six cas. Il existait une achlorhydrie dans cinq cas. La biopsie osseuse de la crête iliaque faite dans sept cas a montré deux fois des lésions d'ostéomalacie, trois fois des lésions d'ostéoporose et deux fois la biopsie était normale.

DELLER et BEGLEY, en 1963, étudiant les troubles osseux radiographiques chez 100 gastrectomisés trouvent 18 ostéomalacies (dont 6 après POLYA et 12 après BILLROTH I) mais, dans un seul cas, il existait une fissure osseuse. L'ostéomalacie, dans ces cas, est affirmée sur la seule radiographie par l'étude du "score spinal" et du "score périphéral".

CLARK, CROOKS, DAWSON et MITCHELL, en 1964, étudient les phosphatases alcalines, le taux du calcium et les modifications radiologiques des os chez 53 malades gastrectomisés. 15 malades, soit 28 %, présentaient une ou plusieurs anomalies; 5 avaient un calcium urinaire bas comme seule anomalie et il est difficile d'en tenir compte; 4 avaient des phosphatases anormales et une décalcification, 3 des phosphatases élevées et 3 une déminéralisation osseuse. Ces auteurs essaient d'établir des corrélations entre ces anomalies. Ils pensent que plus la phosphatase est élevée (en dehors d'une maladie hépato-biliaire), plus la déminéralisation est importante. Un tel rapport n'est pas retrouvé entre le calcium urinaire, les phosphatases et la déminéralisation. Ils rapportent

également les conclusions de JONES qui trouve, sur 64 malades gastrectomisés, 17 fois une élévation des phosphatases avec confirmation histologique seulement dans 3 cas.

CANIGGIA, GENNARI et CESARI, en 1964, trouvent, dans sept ostéoses post-gastrectomie, une diminution de l'absorption intestinale du calcium 45. Six fois, l'étude dynamique montre un pool calcique, un turnover, une accrétion et une ostéolyse augmentés. L'histologie, dans 4 cas, révèle des mélanges porotiques et malaciques et les auteurs concluent que l'ostéoporose des gastrectomisés est, en fait, une ostéoporomalacie.

DEGRAZIA et RICH étudient l'absorption intestinale du Ca 45 dans deux cas d'ostéomalacie après gastrectomie partielle. Le pourcentage du calcium absorbé est de 4,5 % et cette absorption redevient normale après guérison de la maladie osseuse.

STEINBACH et NOETZLI, en 1964, rapportent l'étude radiologique après une gastroentérostomie.

Enfin, en 1965, MORGAN, PATERSON, WOODS, PULVERTAFT et FOURMAN étudient les troubles calciques chez 1228 malades ayant eu une gastrectomie. Ils étudient les modifications de la calcémie et des phosphatases alcalines suivant le type d'intervention par rapport à un lot de référence de 183 malades présentant un ulcère gastro-duodénal. Il existe une hypocalcémie dans 5,5 % des malades ulcéreux, dans 9,2 % des malades ayant subi un DRAGSTED et dans 16,1 % après POLYA. Les phosphatases alcalines sont diminuées respectivement de 6,2 %, de 8,4 % et de 12,3 %. Sur ce lot de 1228 malades, ces auteurs trouvent 8 cas d'ostéomalacie (5 après POLYA, 2 après gastrectomie totale et 1 après BILLROTH I). Il existe des fissures de LOOSER dans quatre cas, biologiquement la calcémie est à 75 mg, la phosphorémie à 24 mg, le produit calcium-phosphore à 1800, la calciurie à 37 mg. Présence dans tous les cas de bordures ostéoides. Enfin, ces auteurs insistent sur le pourcentage plus élevé de troubles calciques chez la femme (3 %), pour un taux inférieur à 1 % chez l'homme.

CROOKS, CLARK, AMAR et COULL étudient les troubles nutritionnels chez 99 malades sur 145 ayant subi une gastrectomie de type POLYA, douze à quatorze ans auparavant pour ulcère duodénal. Il existait des troubles osseux dans 29 % des cas. Des bilans phosphocalciques pratiqués dans 16 cas mirent en évidence 13 fois une "ostéopathie métabolique indiscutable" (ostéoporose, ostéomalacie ou association des deux). Cette étude porte sur la calcémie, les phosphatases alcalines, les variations de la calciurie après perfusion calcique (technique de NORDIN et FRASER). Il n'est fait mention d'aucune observation ni de dosage individuel. Il est bien difficile, dans ces conditions, de se faire une idée de la fréquence de l'ostéomalacie dans ce lot de malades.

THOMPSON, LEWIS et BOOTH étudient l'absorption de la vitamine D 3 marquée chez 6 ostéomalacies après gastrectomie par rapport à un lot témoin de 4 gastrectomisés. Chez ces 6 malades, âgés de 52 à 82 ans, opérés 5 à 30 ans auparavant (5 POLYA avec une fois interposition jéjunale et 1 BILLROTH I), l'ostéomalacie est affirmée sur des signes biologiques (calcémie à 4,3 meq/l soit 96 mg/l, phosphorémie à 1,63 meq/l soit 16,3 mg/l, phosphatases alcalines à 29 unités King-Armstrong) radiologiques (décalcification dans tous les cas avec seulement pseudo-fractures dans 2 observations et dans 1 cas hyperparathyroïdisme secondaire) et histologiques chez 5 malades. Le taux d'absorption de la vitamine D 3

est à 52 % (valeur normale : 62,4 à 91,3 %) avec deux cas extrêmes : une absorption nulle et une absorption normale. Le lot témoin (malades gastrectomisés sans ostéomalacie) avait une absorption normale. Il semble donc logique de penser que la gastrectomie à elle seule n'est pas responsable de la malabsorption vitamini-que. La stéatorrhée est d'importance égale chez les deux groupes de malades.

Personnellement, nous avons observé quatre ostéomalacies après gastrectomie :

Obs. 1 (N° 1459) - Mme G... Joséphine, 66 ans, est hospitalisée le 14 juin 1962 pour des douleurs diffuses.

Résumé : Femme de 66 ans, gastrectomisée pour ulcère duodéal, présentant une ostéomalacie. Il existe une carence alimentaire en lait et en fromage. Fissures osseuses multiples. La calcémie est à 83 mg, la phosphorémie à 16 mg, le produit calcium-phosphore à 1328, les phosphatases alcalines à 0,8 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 54,3 mg; le pool calcique à 4450 mg. Bordures ostéoïdes. Pas d'HCl libre. L'échec du traitement médical conduit au rétablissement du circuit duodéal. Après une amélioration transitoire, rechute de la maladie osseuse qui n'est que partiellement contrôlée par le calcium, le phosphore et le stérogyl.

Antécédents : Appendicectomie à 28 ans. A 46 ans, gastrectomie partielle (vraisemblablement de type POLYA) pour ulcère du bulbe duodéal. A 47 ans, thyroïdectomie pour goître endothoracique toxique. A 62 ans, cholecystectomie pour cholecystite chronique. Depuis 1957, soit à 61 ans, la malade se plaint de douleurs diffuses. Elles furent d'abord à type de sciatalgies droites non calmées par les thérapeutiques habituelles puis des lombalgies à irradiation scapulaire qui ont motivé la cholecystectomie. Les douleurs se généralisent ensuite à partir du rachis atteignant la face antérieure des cuisses et des jambes, le sternum et les clavicules. Amélioration par une thérapeutique calcique prescrite en 1958 par la consultation du Pr. de SEZE, mais cette amélioration ne fut que transitoire.

L'hospitalisation (14.6.1962) est motivée par la persistance des mêmes douleurs exagérées à l'effort.

L'examen clinique : la marche est difficile, le pied ne peut être soulevé du sol et la malade avance en se déhanchant latéralement réalisant la démarche "en canard". Les articulations coxo-fémorales sont libres mais la mobilisation et, en particulier, l'abduction des cuisses provoquent des douleurs. Le reste de l'examen est négatif. L'auscultation cardiaque est normale. La tension artérielle est à 21/10. A noter un régime sans lait et fromage.

Les radiographies osseuses montrent : Sur le bassin, fissures de MILKMAN des deux fémurs; à gauche, la fissure siège au-dessous du petit trochanter et est oblique, en bas et en dedans, large de 1 mm et longue de 3 à 4 mm entourée d'une zone de condensation, à droite, fissure de même topographie mais moins nette avec aspect gommé; sur le thorax, fractures des 3e, 5e et 6e côtes droites et des 7e et 8e côtes gauches; au rachis, ostéoporose discrète avec petite cyphose dorsale.

La radiographie de l'estomac montre un moignon gastrique encore important avec bon passage dans l'anse afférente. Pas de reflux dans l'anse afférente.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 83 mg, la phosphorémie est à 16 mg, le produit calcium-phosphore à 1328, les phosphatases alcalines sont à 0,8 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 54,3 mg, la phosphaturie de 24 heures à 466 mg. Après injection de 176 mg de calcium intraveineux, la calciurie de 24 heures est à 114 mg et la phosphaturie à 272 mg. Après 30 mg de Stérogyl 15, la calciurie de 24 heures est à 64 mg et la phosphaturie à 373 mg. Sous deux jours de phytate de soude, la calciurie est à 22 mg et la phosphaturie à 720 mg.

Biopsie osseuse : Examen N° AG 4818 - Pr. Ag. TOMMASI - "La coupe montre quelques rares lamelles osseuses sans caractères particuliers où il est bien difficile d'affirmer l'existence d'une bordure ostéoïde sur les travées rares, fragmentées et traumatisées. La moelle est adipeuse, banale non hématoïdétique".

Les autres examens : La Numération - Formule sanguine = G.R. 4.100.000, G.B. 5.800, Hb. 11,8 g/l, vgl. 0,95, P.N. 84, P.E. 2, L. 8, M.M. 2, M. 4. L'électrophorèse sanguine = Albumine = 60 %, Alpha 1 = 2,4, Alpha 2 = 11,3, Béta = 17,1, Gamma = 9,2. Le chimisme gastrique

	Acidité libre	Acidité totale
avant histamine	0	0,65
1/4 d'heure après	0	0,80
1/2 heure après	0	0,90
3/4 d'heure après	0	1
1 heure après	0	0,90

L'examen des selles : La présence de graisses neutres montre une stéatorrhée. Le test de Tremolières est à 24 %. Acides organiques 7,55 cc de solution normale pour 100 gr. de selles. Ammoniaque : 3,1 cc de solution normale pour 100 gr. de selles. La malade quitte le service avec Stérogyl 15 et Calcium.

Deuxième hospitalisation : le 19 Septembre 1962. Le traitement ne fut pas très bien suivi. Le Stérogyl 15 ne fut pris que pendant six semaines, soit 12 ampoules. Pendant trois semaines, la malade reçut 20 mg

intra-veineux de gluconate de calcium pour 300 mg par jour le reste du temps. Après une courte amélioration, la malade présente à nouveau des dorsalgies à l'effort et des douleurs dans les membres inférieurs entraînant une claudication caractéristique.

Les radiographies osseuses sont inchangées. Il persiste toujours les fissures des deux cols fémoraux. Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 87 mg, la phosphorémie à 18 mg, les phosphatases alcalines sont à 2,8 unités, la calciurie de 24 heures est à 53 mg et la phosphaturie de 24 heures à 390 mg. Après une charge calcique de six jours, la calciurie est à 75 mg et la phosphaturie à 379 mg. A noter l'existence d'une petite diarrhée. On maintient le même traitement avec 600 mg de Calcium par jour et une ampoule de Stérogyl 15 par semaine.

Troisième hospitalisation : le 29 Octobre 1962. La malade revient aggravée. Les douleurs sont de plus en plus vives et diffuses. De plus, asthénie et céphalée. L'examen clinique, les radiographies osseuses et les dosages n'apportent pas d'éléments nouveaux. La recherche de graisses dans les selles est revenue deux fois négative. On essaie, pendant 18 jours, un traitement à la delta-cortisone (15 mg de Cortancyl par jour) tout en continuant un apport calcique (1000 mg par jour) et vitaminique (une ampoule de Stérogyl 15 par semaine).

L'amélioration a été surtout digestive (suppression de la constipation, les selles sont mieux moulées) et subjective (effet euphorisant). Radiologiquement, état sans changement. Biologiquement, la calcémie est à 83 mg, la phosphorémie à 20 mg, la calciurie de 24 heures à 198 mg et la phosphaturie de 24 heures à 356 mg. Malgré l'amélioration de la calciurie, la discrète amélioration clinique, on décide le rétablissement de la continuité duodénale. En attendant, on met la malade au Durabolin (une ampoule intra-musculaire par semaine) et on continue le Stérogyl (une ampoule de 15 mg par semaine) et 720 mg de Calcium per os.

Quatrième hospitalisation : le 7 Janvier 1963. La malade se sent mieux, marche mieux. Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 95 mg, la phosphorémie à 20 mg, les phosphatases alcalines sont à 2,5 unités, la calciurie de 24 heures est à 180 mg, la phosphaturie de 24 heures à 192 mg. Passe en chirurgie.

Intervention : le 22 Janvier 1963 - Pr. Ag. MAILLET.

Compte-rendu opératoire : "anesthésie générale, intubation. Médiante itérative. Il s'agit d'une gastrectomie très économique ayant dû passer approximativement au niveau de l'angulus. La bouche est saine et non sténosée et se libère facilement de la brèche du mésocolon transverse. L'anse afférente est très

épaisse et de gros calibre. Par contre, le duodénum, dont on libère le moignon, est au contraire très étroit et il paraît impossible de réimplanter l'anse afférente sur ce duodénum. On renonce donc à l'opération, type SOUPAULT-BUGAILLE. Il est de même impossible de pratiquer une opération de PEAN car le duodénum est à la fois adhérent et très friable. La seule solution est donc d'utiliser une interposition inter-gastro-duodénale au moyen de la deuxième anse jéjunale qui présente un calibre réduit. Un segment d'environ 8 cm de cette anse est donc monté à travers la brèche mésocolique. L'anastomose gastro-jéjunale est réséquée et le transplant jéjunal est anastomosé en termino-latéral à l'estomac et en termino-latéral à la deuxième position du duodénum. Opération rendue très hémorragique par la tension de cette malade qui s'est maintenue entre 21 et 23. Un drain sous-hépatique. Fermeture nylon."

Revient de chirurgie, le 21 février 1963. La malade se déclare enchantée, marche facilement mais garde une limitation douloureuse à l'abduction de la cuisse à gauche et des douleurs costales à la toux. Les digestions sont pénibles avec constipation et ballonnement. Les radiographies de l'estomac montrent une excellente perméabilité du duodénum qui est bien visible et bien imprégnée et celles du bassin montrent la persistance de la fissure osseuse du fémur gauche.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 103 mg, la phosphorémie à 26 mg, les phosphatases alcalines sont à 3,1 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 53 mg et la phosphaturie de 24 heures à 541 mg. Le bilan calcique sur cinq jours est de :

- calcium ingéré : 3880 mg en cinq jours, soit 756 mg par jour,
- calcium urinaire : 277 en cinq jours, soit 55 mg par jour,
- calcium fécal : 3000 mg en cinq jours.

Bilan à + 592 mg, soit 118 mg par jour. On laisse partir la malade sans calcium, ni vitamine D.

La malade est revue le 4 avril 1963. Elle va très bien du point de vue digestif, plus de diarrhée, mange un régime plus varié mais ne boit toujours pas de lait. Peu de changements sur les douleurs osseuses qui persistent au niveau des côtes et des régions inguinales. La calcémie est à 76 mg, la phosphorémie à 46 mg et les phosphatases alcalines sont à 4,5 unités B. La simple remise en continuité du circuit duodénal n'a pas suffi à apporter une amélioration suffisante. On reprend donc la thérapeutique calcique (600 mg per os) et vitaminique (une ampoule de Stérogyl 15 par semaine) et on ajoute des anabolisants.

En Mai 1963, elle va bien, marche mieux, ne souffre pratiquement plus. A repris du poids. Le bilan biologique est assez favorable : la calcémie est à 83 mg, la phosphorémie est à 31 mg, les phosphatases alcalines sont à 2,3 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 150 mg et la phosphaturie de 24 heures à 483 mg. On continue le calcium et le stérogyl aux mêmes doses.

En Juillet 1963, pas de douleurs. Les fractures des côtes sont presque consolidées. La calcémie est à 103 mg, la phosphorémie est à 30 mg, la calciurie de 24 heures à 225 mg. On donne alors cinq gouttes de stérogyl par semaine plus calcium per os (aux mêmes doses) et anabolisante.

En Septembre 1963, quelques douleurs costales. La digestion est pénible. La calcémie est à 94 mg, la phosphorémie est à 21 mg, les phosphatases alcalines sont à 4 unités, la calciurie de 24 heures à 140 mg et la phosphaturie de 24 heures à 725 mg. On reprend le stérogyl 15 à la dose de deux ampoules par mois.

En Novembre 1963, réapparition des douleurs costales et de la hanche gauche avec limitation de l'abduction. De plus, la malade se plaint de vertiges, céphalées et asthénie préprandiales que l'on rattache à une poussée hypertensive. Les radiographies ne montrent pas de lésions radiologiques nouvelles. Les fissures continuent à se cicatriser. On continue le même traitement en y adjoignant du phosphore.

Cinquième hospitalisation : le 9 janvier 1964. Depuis la récidive de novembre, la malade se déclare un peu améliorée. La marche est difficile. Il existe des douleurs en ceinture thoraciques basses et au niveau de la hanche gauche dont l'abduction reste très douloureuse. Les troubles digestifs persistent, améliorés par l'ingestion alimentaire. Discrète diarrhée. La tension artérielle est à 21/12. Les radiographies du thorax ne montrent rien de plus mais, sur le film du bassin, il existe sur le fémur gauche, une érosion sous-capitale et une érosion métaphysaire. On note la minceur extrême des diaphyses fémorales. La lamina dura est très nette.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 101 mg, la phosphorémie est à 25 mg, les phosphatases alcalines sont à 9 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 104 mg, la phosphaturie de 24 heures est à 542 mg.

Bilan au Ca 45

- bilan : calcium urinaire :	84 mg	phosphore urinaire :	293 mg
calcium fécal :	505 mg	phosphore fécal :	764 mg
calcium ingéré :	1022 mg	phosphore ingéré :	1325 mg
bilan :	+433 mg	bilan :	+268 mg

- étude cinétique : pool calcique : 4450 mg
 turnover : 1197 mg
 calcium fécal endogène : 155 mg
 accréation : 958 mg
 ostéolyse : 525 mg
 calcium absorbé : 672 mg
 pourcentage d'absorption: 58 %

Ce bilan a été fait un mois après l'arrêt du stérogyl 15 mais sous apport phosphoré (une ampoule d'Actiphos par jour). La baisse du pool, du turnover et de l'accréation traduit l'inertie osseuse de type ostéoporose; l'excellente absorption digestive (58 %) contraste avec l'augmentation du calcium fécal d'origine endogène et doit être en relation avec l'apport récent de stérogyl.

Biopsie osseuse : Examen AI 438 - Dr VAUZELLE.

"Cette biopsie permet de confirmer l'ostéomalacie; bien que les bordures ostéoides ne soient pas très nombreuses, ni très épaisses, elles doivent être retenues en faveur de ce diagnostic."

On laisse partir la malade deux mois dans le Midi avec 350 mg de calcium par jour et une ampoule d'Actiphos par jour également. A son retour du Midi, la malade se plaint de "battements" dans la tête et de douleurs diffuses. N'a plus de diarrhée. La démarche est cancanante. Les mouvements des hanches sont normaux. Sur le film du bassin, il existe une fissure corticale fémorale diaphyso-épiphysaire gauche. La calcémie est à 100 mg, la phosphorémie à 22 mg, la calciurie de 24 heures à 109 mg et la phosphaturie de 24 heures à 820 mg. Même traitement sans vitamine D avec des sédatifs.

Sixième hospitalisation : le 9 Mai 1964. La malade revient comme convenu pour une nouvelle exploration au calcium 45. Elle a bien supporté son traitement calcique et l'apport phosphoré. Aggravation discrète de son état dystonique. Du point de vue digestif, quelques ballonnements mais le transit est normal. L'état clinique et radiologique est pratiquement inchangé : douleurs costales et au niveau de la hanche gauche. La marche est toujours pénible et toujours "en canard".

Le syndrome biologique : la calcémie est à 99 mg, la phosphorémie est à 19 mg, les phosphatases alcalines sont à 10,5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 59 mg et la phosphaturie de 24 heures est à 282 mg.

Bilan au Ca 45

- bilan : calcium urinaire :	56 mg	phosphore urinaire :	312 mg
calcium fécal :	800 mg	phosphore fécal :	370 mg
calcium ingéré :	1741 mg	phosphore ingéré :	1144 mg
bilan :	885 mg	bilan :	462 mg

- étude cinétique : pool calcique : 10540 mg
 turnover : 1115 mg
 calcium fécal endogène : 145 mg
 accréation : 914 mg
 ostéolyse : 29 mg
 calcium absorbé : 1086 mg
 pourcentage d'absorption : 62 %

Ce bilan est fait sous 1 gr. de calcium et de phosphore. Le pool est beaucoup plus élevé (10,50 gr. contre 4,50 gr.) mais le calcium fécal endogène est toujours important. L'absorption reste toujours excellente : 68 % de l'apport et le bilan est toujours positif : 885 contre 433 en Janvier. On institue un traitement d'entretien avec 500 mg de calcium vingt jours par mois et 100 gouttes de phosphoneurol les dix jours suivants, stérogyl 15 : 5 gouttes quinze jours par mois, anabolisants et Hydergine.

Septième hospitalisation : 28 octobre 1964. Malgré la thérapeutique, aggravation depuis six mois, aggravation qui a débuté en juillet par une récurrence des douleurs pelviennes gauches avec apparition quelques mois plus tard de douleurs cervico-occipitales gauches et rechute de la diplopie et existence d'un strabisme. Actuellement, ces douleurs cervicales postérieures sont vives et entraînent une position en rectitude de la tête. L'examen retrouve une limitation douloureuse à l'abduction de la cuisse gauche mais surtout découvrir un point douloureux précis, à la face interne de la partie haute de la diaphyse fémorale gauche. La colonne cervicale est raide et les mouvements sont douloureux.

Les radiographies osseuses découvrent, au niveau du bassin, deux nouvelles fissures, l'une à la partie haute de la diaphyse fémorale gauche et l'autre sur le bord inféro-externe du col juste au-dessous du petit trochanter. Pas d'anomalies au niveau de la colonne cervicale.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 102 mg, la phosphorémie est à 11 mg, les phosphatases alcalines sont à 5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 131 mg et la phosphaturie de 24 heures à 351 mg.

Bilan au Ca 45

- bilan : calcium urinaire	: 124 mg	phosphore urinaire	: 257 mg
calcium fécal	: 600 mg	phosphore fécal	: 100 mg
calcium ingéré	: 1688 mg	phosphore ingéré	: 1078 mg
bilan	: +964 mg	bilan	: +721 mg

- étude cinétique : pool calcique	: 5920 mg
turnover	: 953 mg
calcium fécal endogène	: 125 mg
accrétion	: 704 mg
ostéolyse	: -260 mg
calcium absorbé	: 1213 mg
pourcentage d'absorption	: 70 %

Le pool est abaissé de moitié par rapport à celui de mai 1964. Le turnover et le calcium décal sont légèrement abaissés, le bilan est très positif. La fixation osseuse est identique à celle de la dernière fois. L'ostéolyse est très augmentée. L'absorption reste bonne.

Exploration de l'absorption intestinale par la trioléine marquée à l'iode 131.

Dose ingérée : 48 μ curies

- mesure sur le plasma : activité mesurée μ c : % de la dose retrouvée.

deux heures après

quatre heures après 1,04 2,08

six heures après 1,82 3,64

- mesure sur les urines : activité mesurée μ c / 24 h. : % de la dose retrouvée

de 0 à 24 heures 17,5 36

de 24 à 48 heures 5,32 11

de 48 à 72 heures 1,22 2,4

Activité totale retrouvée dans l'urine : 24,04 μ c.

Pourcentage retrouvé dans l'urine : 49,4 % de la dose ingérée.

- mesure dans les selles : activité mesurée μ c : % de la dose retrouvée

première selle 1,45 2,9

deuxième selle 0,82 1,64

troisième selle 0,23 0,46

Activité totale dans les selles : $2,5 \mu c$

Pourcentage retrouvé dans les selles : 5 %

Activité totale urine + selles : $26,54 \mu c$

Pourcentage retrouvé : 54,4 %

On laisse partir la malade avec 1,50 gr. de calcium et du stérogyl en gouttes à doses croissantes en commençant par 50 gouttes par semaine.

Huitième hospitalisation : le 5 avril 1965. La malade a pris très régulièrement son calcium et son stérogyl (50 gouttes par semaine, puis 75 gouttes et ainsi de suite). Aucune amélioration, la malade fait une récédive actuelle avec douleurs diffuses et, de plus, présente des signes d'intolérance à la vitamine D. Les radiographies ne montrent pas de changement par rapport à l'année précédente. Les fissures fémorales sont pratiquement consolidées, pas de nouvelles fissures. Les fractures de côtes sont complètement cicatrisées. Le syndrome biologique statique est satisfaisant : calcémie à 104 mg, phosphorémie à 25 mg, calciurie de 24 heures à 186 mg et phosphaturie de 24 heures à 342 mg. En raison de l'absence d'hypercalcémie, on n'ose pas rattacher les signes digestifs (vomissements) à une surcharge en vitamine D et on pense plutôt qu'il s'agit de séquelles fonctionnelles de la gastrectomie ou de la cholecystectomie.

Exploration au calcium 47

	prise essai ml	temps comptage	sommet pic	prise ramenée à 5 ml pour sérum à 50 ml pour urines	Activité de la prise d'essai en μc	Activité par litre	% retrouvé
Sérum 1 2e heure	3,8	30'	805	1059	$4,85 \cdot 10^{-3}$	0,97	1,36
Sérum 2 4e heure	3,5	30'	682	974	$4,47 \cdot 10^{-3}$	0,89	1,25
Sérum 3 6e heure	4,5	30'	723	803	$3,68 \cdot 10^{-3}$	0,74	1
Sérum 4 24e heure	2,7	30'	286	527	$2,42 \cdot 10^{-3}$	0,48	0,67
urine	50	5'	1200	1200	$0,086 \mu c$	1,29	1,8

La scintigraphie totale : défaut d'absorption manifeste. Tout le calcium est dans l'intestin. Pas de fixation osseuse.

On continue la vitamine D à raison de 5 mg injectable deux fois par semaine. Après six injections de vitamine D, donc 30 mg, les douleurs persistent et la malade se plaint de céphalées et d'un ptosis de l'oeil gauche. La tension artérielle est à 22/12. On arrête la vitamine D et on essaie le calcium intraveineux et les ultra-violets.

La malade est revue en juillet 1965 à l'occasion de la prise volontaire de 40 comprimés de Belladéal. L'état clinique et radiologique est inchangé : les douleurs persistent mais l'état digestif paraît meilleur. On reprend calcium (500 mg per os) et 50 gouttes de stérogyl tout en continuant les ultra-violets. En Août 1965, la malade a arrêté d'elle-même toute thérapeutique ne continuant que les séances d'ultra-violets : la calcémie est à 95 mg et la phosphorémie à 21 mg.

* * * *

Obs. 2 (N° 2251) - Mme B... Marie-Claudine, 63 ans, est hospitalisée le 3 juillet 1965 pour ostéomalacie.

Résumé : Femme de 63 ans présentant une ostéomalacie consécutive à une gastrectomie de type POLYA sept ans auparavant. Douleurs diffuses, nombreuses fissures osseuses. La calcémie est à 76 mg, la phosphorémie est à 22 mg, le produit calcium-phosphore est à 2672, les phosphatases alcalines à 10 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 163 mg. Mauvaise absorption du glucose. Image de grêle fonctionnel. Bordures ostéoides. Bilan au calcium 45 normal mais a été fait sous traitement calcique et vitaminique.

Antécédents : En 1954, gastrectomie de type POLYA pour ulcère d'estomac et cholecystectomie et sphinctérotomie du sphincter d'oddi pour lithiase cystique et sphinctérite. Les suites opératoires immédiates sont simples, mise à part une discrète anémie.

En 1959, anémie importante à 2.640.000 avec oedèmes des membres inférieurs. La valeur globulaire est à 0,88. Les protéines sont à 61 g/l. Tout rentre dans l'ordre avec une thérapeutique symptomatique.

En 1961, soit sept ans après la gastrectomie, apparition de douleurs articulaires ayant débuté à la hanche gauche, puis atteinte du genou gauche, de la hanche droite et du genou droit avec extension aux pieds. Des radiographies osseuses auraient été normales. Cet épisode douloureux réagit de façon passagère à une thérapeutique antalgique et vitaminique.

En Janvier 1963, douleurs au niveau du coude, des épaules et surtout dans la colonne cervico-dorsale avec irradiation en ceinture du côté droit aggravée par la toux, le moindre mouvement (la malade ne peut pas tordre une éponge sans réveiller les douleurs). A partir de cette date, tous les mouvements sont douloureux, la malade a de la peine à se lever de son lit, à marcher, elle fait son ménage à quatre pattes.

La malade est hospitalisée dans le service du Pr. M. GIRARD.

- L'examen clinique montre chez cette malade en assez bon état général : une scoliose dorsale haute à convexité gauche; une rigidité vertébrale dont la flexion est très limitée; une douleur à la percussion des os surtout marquée au niveau des épineuses; le reste de l'examen est négatif. L'auscultation cardiaque révèle un petit souffle systolique de pointe. La tension artérielle est à 21/11.

- Les radiographies osseuses révèlent une décalcification généralisée avec : sur le bassin, une fissure osseuse de la branche ilio-pubienne droite; sur le thorax, fractures de l'arc postérieur des 5e et 6e côtes droites et de la 5e côte gauche; sur la colonne, fracture de l'apophyse épineuse de la 7e vertèbre cervicale; au niveau du pied droit, fracture de la tête du 2e métatarsien.

- D'autres examens sont pratiqués : la calcémie est à 76 mg, la phosphorémie est à 22 mg, les phosphatases alcalines sont à 10 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 163 mg. La numération - formule sanguine : GR = 4.090.000, GB = 4.700, Hb = 77 %, vgl = 0,93, PN = 78, PE = 2, L = 12, MM = 6, M = 2. Le myélogramme : "moelle riche sensiblement normale." Les protéines totales sont à 68 g/l avec sérine = 41, globuline = 27 et s/g = 1,52. L'électrophorèse sanguine : Albumine = 65 %, alpha1 = 2, alpha2 = 9, beta = 11 et gamma = 13. L'urée sanguine est à 0,32 mg/l; dans les urines, l'albuminurie est à 0,35 g/l. Il existe quelques leucocytes isolés, parfois altérés et de rares hématies. Au Compte d'Addis, GR = 5.000 et GB = 22.000. La vitesse de sédimentation est à 40 %.

Malgré l'absence de modification électrophorétique et de plasmocyte, on s'oriente vers le diagnostic de myélome multiplé. La malade est alors traitée par les antimétaboliques et le stérogyl en gouttes.

Pendant les années suivantes, peu d'amélioration, les douleurs ont diminué cependant et, en juin 1965, la malade est à nouveau hospitalisée. Les douleurs persistent inchangées. Le traitement a été bien suivi.

Un nouveau bilan biologique montre une anémie importante à 2.900.000 GR avec valeur globulaire à 1,03. Hypersidérémie provoquée :

	Fer sérique	IBC	Coefficient de saturation
témoin	60 μ g/100 ml	385 μ g/100 ml	15 %
1 h. après gluconate Fe	340	400	85 %
3 h.	470		
5 h.	400	415	95 %
8 h.	250	390	64 %
24 h.	120	400	30 %

Métabolisme des sucres : test au xylose : 16 % d'élimination.

La courbe d'hyperglycémie provoquée est dans le sens pré-diabétique, peut-être en raison de la thérapeutique cortisonique que la malade a reçue :

glycémie témoin	1	g/l
30'	2	
1 h.	2,46	
1,30 h.	1,78	
2 h.	1,14	

Métabolisme des graisses dans les selles : fibres + , amidon = 0, graisses 0, savons 0; le gastro-test est normal.

Le métabolisme de la vitamine B 12 est normal. La vitamine B 12 est à 285 μ g/ml, le DL-méthionine est à 9,60 μ g/ml.

L'électrophorèse urinaire : "nette prédominance de l'albumine, beta et gamma globuline". Les protéines totales sont à 1,5g/100ml. L'albumine est à 55%, alpha 1 = 7, alpha 2 = 7, bêta = 10, gamma = 20.

L'immuno-électrophorèse : "tracé évoquant la néphrite chronique".

Du point de vue digestif : aspect radiologique de grêle fonctionnel : image de dilution dans le jéjunum, aspect en boyau de poulet dans l'iléon terminal. Deux biopsies jéjunales n'arrivent pas à ramener un fragment de muqueuse intestinale.

Du point de vue osseux, la calcémie est à 75 mg, la phosphorémie est à 26 mg, les phosphatases alcalines sont à 9,4 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 99 mg et la phosphaturie de 24 heures à 450 mg.

Biopsie osseuse. Examen N° AI 4725 - Dr. VAUZELLE.

"Les cavités médullaires ne comportent aucun signe d'envahissement plasmocytaire tumoral. Sur ces fragments, la raréfaction osseuse ne paraît pas majeure à en juger par l'état de la corticale dont l'épaisseur paraît sensiblement normale. Sur les lamelles d'os spongieux, on retrouve en plusieurs points l'existence d'une légère hyperostéoblastose et la présence de quelques bordures ostéoides pas très épaisses mais qui néanmoins peuvent être retenues en faveur d'une ostéomalacie."

L'hospitalisation (3 juillet 1965) est motivée pour bilan au calcium 45. Depuis deux ans, la malade prend assez régulièrement du stérogyl (de 5 à 20 gouttes par jour). L'alimentation est dépourvue de lait et de fromage. Il existe une diarrhée chronique.

Les douleurs sont beaucoup moins vives que les années précédentes et restent localisées aux pieds et aux hanches.

Les radiographies osseuses montrent la consolidation de toutes les fractures précédentes mais révèlent deux nouvelles fissures sur le troisième métatarsien droit et sur la malléole péronière gauche et une déformation du thorax en "corps de violon".

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 86 mg, la phosphorémie est à 29 mg, la calciurie de 24 heures est à 80 mg.

Bilan au Ca 45

- bilan : calcium urinaire	: 80 mg	phosphore urinaire	: 388 mg
calcium fécal	: 788 mg	phosphore fécal	: 240 mg
calcium ingéré	: 1198 mg	phosphore ingéré	: 1342 mg
bilan	: + 330 mg	bilan	: + 714 mg
- étude cinétique :			
pool calcique	: 4538 mg		
turnover	: 817 mg		
calcium fécal endogène	: 109 mg		
accrétion	: 628 mg		
ostéolyse	: 298 mg		
calcium absorbé	: 519 mg		
pourcentage d'absorption	: 43 %		

L'ensemble des résultats est pratiquement normal : pool normal, turnover normal, élimination fécale endogène plutôt basse, bonne absorption. La positivité de ce bilan s'explique par la thérapeutique vitaminique que la malade a reçue dans les années qui ont précédé cet examen. On laisse partir la malade avec 15 mg de stérogyl par semaine.

* * * *

Obs. 3 (N° 1689) - Soeur M... Germaine, 65 ans, est hospitalisée le 30 avril 1963 pour polyarthrite rhumatoïde.

Résumé : Femme de 65 ans présentant une ostéomalacie après gastrectomie. De plus, polyarthrite rhumatoïde ayant nécessité un long traitement cortisonique. Fissures osseuses. La calcémie est à 98 mg, la phosphorémie est à 29 mg, le produit calcium-phosphore à 2842, les phosphatases alcalines sont à 3,1 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 40 mg. Pas de biopsie osseuse. Amélioration par le stérogyl.

Antécédents : Gastrectomie de type POLYA pour ulcère de la partie horizontale de l'estomac en 1953. En 1951, découverte d'une polyarthrite rhumatoïde avec atteinte du genou gauche, de la cheville droite et des poignets. Un traitement aux sels d'or est institué qui entraîne une amélioration rapide.

L'hospitalisation (30 Avril 1963) est motivée par la réapparition des douleurs au niveau du genou gauche.

L'examen clinique montre une polyarthrite chronique typique avec atteinte des poignets, de la cheville, du pied et, surtout, du genou gauche qui est chaud, augmenté de volume et douloureux. Le reste de l'examen est négatif en dehors d'un souffle systolique. La tension artérielle est à 11/7,5.

Les radiographies osseuses montrent : au niveau des articulations, une carpite évidente beaucoup plus marquée du côté droit; au genou, une décalcification sans pincement évident et sur le bassin une fissure pubienne droite.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 98 mg, la phosphorémie est à 29 mg, le produit calcium-phosphore à 2842, la calciurie de 24 heures à 40 mg, la phosphaturie de 24 heures à 437 mg et les phosphatases alcalines à 3,1 unités Bodansky.

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 4.600.000, GB = 9.600, Hb = 98 %, vgl. = 1, PN = 64, PE = 1, L = 24, MM = 6 et M = 5. La réaction de Waaler-Rose est positive au 1/80 et celle au Latex positive au 1/160. Pas d'anticorps anti-nucléaires. L'électrophorèse sanguine : Albumine = 47,5 %, alpha 1 = 2 %, alpha 2 = 13,5 %, beta = 17 % et gamma = 20 %.

La malade est mise aux injections intra-articulaires de corticoïdes, à l'acide acétyl-salicylique, au calcium (1,50 gr. par jour) et une ampoule de stérogyl 15 par semaine.

Deuxième hospitalisation : le 27 août 1963. A bien suivi son traitement. A eu 12 ampoules de stérogyl 15. La malade va bien, souffre peu et marche sans canne. Le genou gauche s'étend presque normalement. La fissure du bassin persiste. Le bilan biologique : la calcémie est à 96 mg, la phosphorémie à 37 mg, les phosphatases alcalines sont à 6 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 138 mg et la phosphaturie de 24 heures à 435 mg. Les réactions de Waaler-Rose et au Latex sont négatives.

La malade est revue en Décembre 1963 : la marche est difficile en raison d'un genou enraidí. Calcium et stérogyl ont été arrêtés à cause de "mal aux yeux" et de diarrhée et, en avril 1964, la malade avait repris sa thérapeutique vitaminique; il existait une nette amélioration.

* * * *

Obs. 4 (N° 2369) - Mme K... Anna, 70 ans, est hospitalisée le 2 décembre 1965 pour bilan calcique après gastrectomie.

Résumé : Femme de 70 ans présentant une ostéomalacie apparue trois ans après gastrectomie de type POLYA. Décalcification diffuse avec nombreuses fissures de MILKMAN. La calcémie est à 54 mg, la phosphorémie est à 16 mg, le produit calcium-phosphore est à 864, le pool calcique est à 4554 mg et le turnover à 1730 mg mais l'exploration au calcium 45 a été faite sous traitement. Biopsie osseuse trop exiguë. Guérison par la Vitamine D.

Antécédents : Il est pratiquement impossible de préciser le passé pathologique chez cette malade yougoslave, ne parlant pas un mot de français. Cette femme a été hospitalisée, à plusieurs reprises, dans le service du Pr. M. GIRARD pour douleurs épigastriques. Les radiographies ont révélé un ulcère bulbaire et la malade a subi le 24 juin 1961 une gastrectomie subtotale transmésocolique de type POLYA; la libération duodénale a été très difficile et l'intervention a révélé un ulcère siégeant à la face postérieure du bulbe. Tout a été très bien pendant trois ans mais, au début de l'année 1964, la malade est à nouveau hospitalisée pour des troubles de l'état général avec quelques douleurs vagues dans la fosse iliaque gauche. L'examen clinique est totalement négatif. Les radiographies du cadre colique et moignon gastrique sont normales et, en particulier, il n'existe pas d'ulcère peptique et l'anatomose fonctionne bien. Différents examens biologiques sont pratiqués dans le service du Pr. GIRARD qui montrent un état carenciel assez diffus et nous donnerons les résultats des examens pratiqués à ce moment là.

Il existe une anémie hyperchrome de type parabiernérien avec GR = 3.100.000, GB = 7.700, hémoglobine = 85 %, valeur globulaire = 1,23, le volume moyen des globules rouges est de $114 \mu^3$ et la concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne est à 36 %. Le myélogramme montre une moelle riche sans mégalo-blastose. Il existe une légère diminution du taux de vitamine B 12 qui est à $250 \mu \text{g/ml}$. La courbe de Price-Jones est déviée vers la droite. Une hypersidérémie provoquée donne les résultats suivants :

	fer sérique $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	I.B.C. $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	Coefficient de saturation
témoin	50	220	22 %
1 h. après	150	205	73 %
3 h. après	120	230	52 %
5 h. après	100	255	39 %
8 h. après	95	240	39 %
24 h. après	50	230	21 %

La glycémie est à 0,87 g/l. Les tests hépatiques sont légèrement positifs. Les protéines totales sont à 65 g/l avec sérine à 36,5 et globuline à 28,5, le rapport est à 1,28. La prothrombine est à 100 %.

La calcémie est à 66 mg par litre. Les radiographies osseuses montrent une décalcification diffuse prédominant au niveau du rachis et du bassin avec, à ce niveau, deux fissures de MILKMAN sur la branche ischio-pubienne droite à sa partie interne et sur le bord interne du fémur gauche à 2 cm au-dessous du petit trochanter. La malade reçoit alors comme traitement : fer, vitamine B 12 et calcium.

La malade est revenue dix huit mois après pour des douleurs abdominales diffuses. L'examen clinique est toujours négatif. Le syndrome carentiel persiste avec anémie et trouble de l'absorption des sucres.

Les troubles du métabolisme calcique sont marqués par une calcémie à 54 mg/l et une phosphorémie à 16 mg/l. Le produit calcium-phosphore est à 864. Les radiographies osseuses retrouvent la déminéralisation avec, en plus, tassements vertébraux et, surtout, fissures osseuses de l'arc postérieur de la sixième côte droite et des sixième et septième côtes gauches et fissures sur le bord externe de l'omoplate gauche. Le tracé électromyographique ne révèle aucun signe de tétanie. La malade est mise à la vitamine D.

L'hospitalisation (2 décembre 1965) est motivée pour bilan calcique. La malade va bien et l'examen clinique est strictement normal.

Les radiographies osseuses montrent la consolidation de toutes les pseudo-fractures mais on retrouve la déminéralisation sur le rachis et le bassin.

Biologiquement, la calcémie est à 90 mg, la phosphorémie à 32 mg, les phosphatases alcalines à 11 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 29 mg.

Une exploration au calcium 45 donne les résultats suivants :

- bilan : calcium urinaire : 29 mg phosphore urinaire : 173 mg

- étude cinétique : pool calcique : 4554 mg
turnover : 1730 mg

Ce bilan a été réalisé dans de bonnes conditions mais la calciurie est si faible que la radioactivité urinaire n'a pu être mesurée. Ce résultat traduit probablement l'effet de la vitamine D sur une ostéomalacie certaine. Le turnover très augmenté traduit la stimulation intense des échanges comme cela se rencontre dans les ostéomalacies en traitement.

Une biopsie osseuse a ramené un fragment d'os trop exigu sur lequel il n'a pas été possible de retrouver des bordures ostéoïdes.

*

* *

Certes, deux de nos observations ne correspondent pas aux critères que nous avons exigés, mais il semble que l'on puisse leur attribuer le bénéfice du doute. En effet, le manque de données anatomiques est dû à l'absence de biopsie osseuse dans un cas (obs. 3) et à une biopsie trop exiguë dans l'autre cas (obs. 4) et, par ailleurs, les données radiologiques et biologiques sont tout à fait caractéristiques de l'ostéomalacie.

L'observation 1 est particulièrement instructive par l'absence d'amélioration des troubles osseux après rétablissement du circuit duodénal. Le chirurgien n'a pu rétablir l'état anatomique antérieur mais le circuit physiologique l'a été grâce à l'interposition d'une anse jéjunale. Cette observation est donc très proche de celle de HILLEMANN mais les résultats ont été beaucoup moins bons. Deux hypothèses peuvent, semble-t-il, être formulées : soit perte du pouvoir d'absorp-

tion de l'anse duodénale lorsque celle-ci a été retirée trop longtemps du circuit physiologique, peut-être par altération de la muqueuse, voire même par une modification de la muqueuse intestinale sous-jacente; soit apparition à partir d'un certain moment d'une décalcification irréversible ou du moins peu réversible pouvant évoluer pour son propre compte quelles que soient les modifications apportées à l'absorption calcique. Le peu d'amélioration observée chez notre malade, malgré une thérapeutique intense avec calcium, phosphore et vitamine D, nous semblerait en faveur de cette hypothèse.

Nos quatre malades sont des femmes âgées qui ont subi une gastrectomie de type POLYA deux fois pour ulcère duodénal et deux fois pour ulcère gastrique. Il est à noter que deux de nos malades avaient eu, de plus, une cholecystectomie.

Ainsi l'ostéomalacie, si elle n'apparaît pas comme une complication très fréquente de la gastrectomie peut cependant dans un certain nombre de cas rendre compte des douleurs osseuses présentées par le malade.

L'ostéomalacie se rencontre :

- rarement dans les gastrectomies totales qui ne sont plus guère pratiquées que pour des lésions malignes dont l'évolution laisse rarement le temps aux troubles nutritionnels, en particulier phosphocalciques, d'apparaître. Cependant, deux des huit malades de MORGAN avaient eu une gastrectomie totale.
- parfois au cours des gastro-entérostomies mais les observations publiées sont rares et nous n'en avons retrouvé que 6 dans la littérature.
- surtout dans les gastrectomies des 2/3 de type FINSTERER ou POLYA, c'est-à-dire les techniques excluant l'anse duodénale. Les opérations de PEAN ou de BILLROTH I ne se compliquent que rarement d'ostéomalacie puisqu'en 1957 MIALARET, en étudiant 1985 gastrectomies de type PEAN, ne signale aucun trouble carentiel.

Le temps d'apparition entre l'intervention et l'ostéopathie est variable. Pour BONORINO-UDAONDO il se situe entre 4 mois et 21 ans avec une moyenne de 3 à 5 ans. Le délai, dans la plupart des observations françaises, se situe autour de la dixième année et nos chiffres extrêmes sont de 3 à 15 ans. Le temps minimum de 4 mois nous paraît sujet à caution et l'on peut se demander si la gastrectomie, dans les cas où l'ostéomalacie s'extériorise dans les mois qui suivent, n'est pas seulement qu'un facteur révélateur. Le délai de plusieurs années s'explique très bien par le temps que met l'organisme à vider ses réserves de calcium. Il apparaît donc nécessaire de rechercher les anomalies phosphocalciques par les épreuves biologiques chez les gastrectomisés avant que n'apparaissent les signes cliniques et radiologiques qui témoignent déjà d'une lourde perte calcique.

Une fois installée, l'ostéomalacie ne présente pas de caractères cliniques particuliers bien que, pour GALMICHE, il existerait souvent un signe de CHOIVSTECK à jeun. Il faut souligner que l'ostéomalacie, seule complication carentielle, ne semble pas très fréquente et s'intègre assez volontiers dans un éventail de dénutrition plus large. Cependant, chez nos quatre malades, le syndrome de malabsorption était surtout calcique et vitaminique.

MECANISME D'ACTION CHEZ LES GASTRECTOMISES

Le rôle de l'achylie a été évoqué le premier dans le déterminisme des ostéomalacies des gastrectomisés. BONORINO-UDAONDO et CASTEX rappellent que "STEWART et PERSIVAL, en 1928, KAY en 1932, BILLS en 1935, SCHMIDT et GREEN-BERGER ont montré que le suc gastrique est un élément indispensable pour l'absorption du calcium et du phosphore par l'intestin".

Expérimentalement, IVY étudie l'influence de la sécrétion gastrique sur l'absorption et la rétention des ions calciques et phosphorés par gastrectomie chez de jeunes chiens de 2 à 3 mois. "Il se produit une ostéoporose homogène avec déformations osseuses grossières et fractures des os des extrémités". Cet auteur admet la succession des faits suivants : absence d'acide chlorhydrique qui rend plus soluble le calcium alimentaire; perte de la fonction de réservoir gastrique - avec passage rapide des aliments dans la partie supérieure de l'intestin - lieu d'élection de l'absorption calcique; acidose post-prandiale.

Ce rôle de l'acidose post-prandiale a été repris par différents auteurs et notamment par HALL. Normalement, il existe une vague alcaline dans les urines après les repas par perte d'acide dans les sécrétions. Chez le gastrectomisé, la diminution des sécrétions pancréatiques entraîne une acidose. Si ce phénomène a été décrit chez le chien où il s'accompagne d'une excrétion accrue de calcium urinaire, comme cela se voit après urétéro-entérostomie, il ne l'a jamais été chez l'homme.

L'achylie en elle-même ne semble pas devoir jouer un rôle majeur. Comme le remarque LICHTWITZ, l'absorption calcique peut s'effectuer normalement chez les achyliques et l'addition d'acide chlorhydrique et de pepsine au régime de malade gastrectomisé atteint d'ostéomalacie ne modifie pratiquement pas leur bilan calcique. L'achlorhydrie de la maladie de BIERMER est rarement sanctionnée d'ostéomalacie. MEULENGRACHT insiste sur la fréquence des troubles squelettiques chez les femmes âgées avec a- ou hypo- chlorhydrie et il les rattache à l'ostéoporose. En fait, il est bien probable qu'un certain nombre de cas corresponde à une ostéomalacie ou, du moins, à une atteinte mixte porotique et malacique.

La carence calcique a été invoquée chez ces malades qui présentent volontiers une anorexie et "une aversion assez fréquente pour les produits laitiers" (LICHTWITZ). LOUYOT rapporte la statistique de de VERNEJOL, HENRY et DEVIN qui, sur 953 gastrectomisés, fait état de 341 intolérances au lait.

La stéatorrhée, quand elle existe, peut rendre compte d'une mauvaise absorption phosphocalcique par les mécanisme que nous avons vus. Mais, comme le note CLARK, il n'existe pas de relation entre l'activité fécale et les anomalies calciques. De plus, la stéatorrhée n'est pas constante et la digestion des graisses s'avère souvent normale. Les avis divergent souvent quant à la fréquence de cette stéatorrhée, pour MILHAUD, elle n'existerait pas chez le gastrectomisé ostéomalacique alors qu'elle existe chez le gastrectomisé ostéoporotique tandis que LOUYOT l'a trouvée présente dans 74 % des cas de malades ostéomalaciques.

JOSKE et BLACKWHEEL ont suggéré que la gastrectomie partielle pouvait révéler une stéatorrhée idiopathique latente. Pour FORSHAW et PAULLEY la stéatorrhée

ne serait pas une entéropathie vraie au gluten mais une entéropathie protéino-prive. Les protéines étaient normales chez deux de nos malades, et non dosées dans les deux autres cas.

La présence même d'une stéatorrhée ne saurait tout expliquer. PYRAH et SMITH rapportent l'observation d'un malade présentant une stéatorrhée qui ne s'est compliquée d'ostéomalacie qu'après gastrectomie et HILLEMAND a guéri une ostéomalacie gastroprive par rétablissement de la continuité sans modifier ni la stéatorrhée ni l'hypoprotéïnémie.

L'étude des biopsies jéjunales a montré à PAULLEY des lésions différentes suivant qu'il s'agissait d'une stéatorrhée primitive ou post-gastrectomie. Dans ce cas, il existerait une véritable atrophie avec large villosités irrégulières, aux bords crénelés, réalisant un aspect en "arbre de Noël". Cet auteur, en rappelant que l'atrophie peut être un artéfact, insiste sur l'étude des "globets cells" et sur le rôle du mucus. Nous n'avons pu réaliser des biopsies jéjunales chez nos malades gastrectomisés (Dr. BEL), la sonde ne pouvant franchir l'anse efférente.

Un trouble au niveau du grêle ou du colon a été invoqué et LICHTWITZ insiste sur le rôle des anses efférentes et afférentes. Il peut exister une inflammation du moignon, de la bouche et des anses jéjunales qui se sera mise en évidence que par les examens radiographiques. De plus, l'anse afférente permet aux sécrétions pancréatico-biliaires d'atteindre le jéjunum, aussi est-il important qu'elle ne soit ni obstruée ni trop largement ouverte à la vidange". (LICHTWITZ).

Un des éléments dominants dans la mauvaise absorption phosphocalcique semble être l'exclusion duodénale.

En effet, les ostéomalacies s'observent dans les gastrectomies des 2/3 avec anastomoses latéro-latérales ou dans les gastro-entérostomies alors qu'elles ne se rencontrent pratiquement pas dans les interventions qui respectent le circuit duodénal. Le rétablissement de la continuité, comme l'a montré HILLEMAND, met bien en évidence le rôle joué par l'anneau duodénal. Ce segment intervient soit parce qu'il supprime "la pompe duodénale calcique" où l'absorption calcique se ferait de façon active et indépendante de la vitamine D soit parce qu'il entraîne un mauvais mélange du bol, des sécrétions pancréatiques et biliaires par dyskinésie biliaire ou duodénale, ces deux facteurs étant étroitement liés.

En fait, sans nier l'importance du circuit duodénal, il semble difficile d'en faire un élément prédominant. Sinon comment expliquer toutes les autres ostéomalacies où il n'est pas question de faire intervenir une exclusion duodénale et la rareté des ostéomalacies après gastrectomie même de type POLYA. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'observation comparable à celle de HILLEMAND. L'absence d'amélioration, même trois ans après le rétablissement de la continuité duodénale chez notre malade (obs. 1) plaide dans ce sens.

Il semble bien qu'en définitive il n'existe pas un mais des facteurs responsables et pour LOUYOT la résection gastrique aurait des conséquences au niveau des glandes du tube digestif (pancréas et foie) responsables pour leur propre compte de la mauvaise absorption calcique et pour VACHON il s'impose de rechercher d'autres atteintes associées (hépatique, parasitose ou entérite

microbienne) responsables de ces dénutritons que la seule résection gastrique explique rarement.

En somme, l'ostéomalacie n'est pas très fréquente après gastrectomie et s'observe surtout après opération de FINSTERER ou POLYA. C'est peut-être l'exclusion duodénale qui joue le rôle essentiel mais il ne faut pas sous-estimer l'importance des facteurs associés et en particulier de la stéatorrhée.

E - LES OSTEOMALACIES PAR ATTEINTE GLOMERULAIRE

Il semble que l'on puisse classer, comme le pense de SEZE, les ostéomalacies des insuffisances rénales chroniques dans le groupe des hypophosphocalcies d'apport.

En 1928, PARSON et TEALL décrivaient les différentes lésions osseuses radiologiques chez les malades présentant une atteinte rénale chronique et opposaient déjà les lésions glomérulaires et tubulaires. En 1943, LIU prononce le mot d'ostéodystrophie rénale.

La présence d'ostéomalacie au cours de telles lésions n'est pas très fréquente.

COUTELIER, SCHREVEL et MICHOTTE rapportent, en 1961, une ostéomalacie chez une femme de 49 ans présentant une atteinte glomérulaire et tubulaire secondaire à une pyélonéphrite et à une intoxication à la phénacétine. Nombreuses fissures osseuses, calcémie et calciurie normales, phosphorémie basse. Ostéite fibreuse à la biopsie. Pas de bordures ostéoïdes.

En 1962, FRASER publie l'observation d'une malade de 19 ans de petite taille présentant : une ostéomalacie avec calcémie à 86 mg, calciurie à 38 mg et calcium fécal augmenté, décalcification et bordures ostéoïdes; une hyperparathyroïdie avec érosion sous-périostée des mains et kystes du radius avec fracture en coquille d'oeuf et une ostéosclérose vertébrale due à une néphrite chronique urémique secondaire à une pyélonéphrite. Cette observation est intéressante car cette malade présentait réunies les différentes lésions osseuses que l'on peut rencontrer dans les atteintes glomérulaires chroniques.

ANDERSON, MANN, KENYON, FARREL et HILLS rapportent chez un ancien rachitique l'association d'une ostéomalacie avec ostéite fibreuse au cours d'une insuffisance rénale secondaire à une pyélonéphrite chronique. L'intervention a enlevé trois parathyroïdes hypertrophiées sur cinq.

La même année, de SEZE et LICHTWITZ, dans leur étude de 60 ostéomalacies, trouvent onze fois une insuffisance glomérulaire avec calcémie à 83 mg,

phosphorémie à 29 mg; le produit calcium-phosphore est à 2430, la calciurie de 24 heures à 36 mg, la phosphaturie de 24 heures à 320 mg, les phosphatases alcalines à 12 unités Bodansky et la clearance de l'urée à 29.

En 1964, CRAVEN, dans une revue de 20 ostéodystrophies glomérulaires, trouve quatre cas d'ostéomalacie avec fissures de MILKMAN et bordures ostéoïdes dans les observations où les images radiologiques sont discutables.

On peut se demander pourquoi l'organisme réagit par telle ou telle lésion. Etant donné la fréquence des lésions d'hyperparathyroïdie (18 sur 20 pour CRAVEN) ne s'agit-il pas d'hyperparathyroïdie primaire à forme rénale pure du moins au début ?

Ces atteintes seraient sensiblement plus fréquentes chez la femme. Toutes les néphropathies peuvent être en cause : glomérulo-néphrite, reins polykystiques, aplasie rénale, néphrose lipopidique. Mais la pyélonéphrite chronique semble être la cause la plus fréquente et est souvent secondaire à une anomalie des voies urinaires inférieures en particulier reflux vésico-urétéral (six fois dans huit observations de CRAVEN).

Les signes cliniques sont variables et LICHTWITZ oppose les néphrites rétentionnelles avec lésions osseuses et celles sans lésions osseuses.

L'atteinte osseuse peut être totalement latente ou se traduire par le tableau radio-clinique précédemment décrit.

L'atteinte rénale est variable, parfois muette, et découverte par un examen systématique, ou patente avec forte hyperazotémie mais le plus souvent l'atteinte rénale reste discrète et se présente comme un tableau de néphroangiosclérose bénigne. LICHTWITZ et de SEZE insistent sur la "discrétion des syndromes urinaire et azotémique, l'absence d'œdème, l'existence d'une légère acidose et, enfin, sur l'existence parfois d'une hypertension sans insuffisance cardiaque mais avec des manifestations vasculaires".

CRAVEN arrive aux mêmes conclusions et insiste sur l'absence d'hypertension; l'aggravation des signes rénaux et osseux serait en rapport étroit avec l'élévation de la tension artérielle. Cet auteur pense que, seuls, les malades présentant une glomérulo-néphrite sans hypertension peuvent vivre assez longtemps pour permettre à l'ostéodystrophie de se développer.

Les lésions histologiques ont été longtemps mal connues. MACH et RUTISHAUSER, dans leurs premières observations, décrivent des lésions peu différentes de celles observées dans la maladie de RECKLINGHAUSEN, mais RAVAILT découvre des lésions d'ostéolyse.

Deux statistiques récentes montrent la relative rareté des lésions ostéomalaciques.

LARCAN, RAUBER et STREIFF étudiant les lésions osseuses de quinze insuffisances rénales chroniques évoluées avec azotémie supérieure à 0,80 gr depuis dix-huit mois trouvent trois ostéomalacies typiques avec bordures ostéoïdes, une association ostéoporose-ostéomalacie, une ostéoporose franche, deux réactions pagétoïdes et huit fois la trépanoponction ramène un os normal.

MIROUZE, EMBERGER, LOUBATIERES et BAUMELOU, en étudiant vingt et un malades dont dix-huit présentaient une insuffisance rénale chronique urémigène et trois néphropathies chroniques, ne trouvent que six fois des lésions d'ostéomalacie.

Ces auteurs pensent que la rareté des lésions histologiques s'expliquent par le fait qu'il faut une assez longue évolution pour qu'elles apparaissent ce qui est peu compatible avec la nature même de la maladie.

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE GLOMERULAIRE

L'hypocalciurie, signe capital des insuffisances rénales chroniques, semble s'expliquer par un défaut de filtration glomérulaire dû à une imperméabilité rénale et peut-être aussi à une augmentation de la résorption tubulaire.

L'hypocalcémie semble due à une augmentation du calcium fécal secondaire à une réduction de l'absorption intestinale du calcium plus qu'à un accroissement de l'excrétion intestinale du calcium détaché de l'os comme le prouvent les épreuves au phytate de soude, à la vitamine D et surtout les explorations isotomiques au calcium 45.

L'absence de néphrocalcinose ou de calcification métastatique tissulaire plaide également en faveur d'une altération osseuse par défaut d'apport calcique.

Tout se passe, écrit LICHTWITZ, comme si l'imperméabilité de la cellule rénale était capable d'entraîner une sorte d'imperméabilité de la cellule intestinale.

Quelle est la cause de la non-absorption du calcium alimentaire ? Différentes théories ont été invoquées.

Celle de MITCHEL selon laquelle il existerait une hyperphosphorémie par hypersécrétion intestinale du phosphore. Mais comme l'a montré STANBURY, sur une étude de 134 cas dont 40 personnels, il n'existerait pas de rapport significatif entre le taux du calcium et celui du phosphore - ce qui va contre l'hypothèse que l'hypocalcémie de l'insuffisance rénale chronique est due à l'ascension primitive du phosphore plasmatique.

Celle de LESTRADET qui fait intervenir l'hypersulfatémie avec augmentation des sulfates intestinaux qui forment du sulfate de calcium faiblement ionisé et, de ce fait, peu absorbable.

Certains auteurs pensent à un trouble primaire de la calcification du tissu ostéoïde et comme le rappelle de SEZE le cartilage de rat rachitique ne se calcifie pas in vitro dans le sérum d'hyperazotémique malgré un produit phosphocalcique normal. Pour YENDT, il existerait dans le sérum des urémiques une substance qui empêcherait la calcification. Ce trouble primaire osseux pourrait être dû à l'acidose mais celle-ci n'est pas obligatoire et, quand elle existe, l'alcalinisation n'entraîne pas d'amélioration.

Actuellement, il semble que pour expliquer l'ostéomalacie des insuffisances glomérulaires, on retienne deux hypothèses :

- la théorie hypo-vitaminique défendue par STANBURY mais l'insuffisance de vitamine D chez le brightique est-elle due à une substance antivitaminique ou à une résistance acquise comme le pense cet auteur ou à une insensibilité acquise de la cellule intestinale comme le voudrait LICHTWITZ, mais reste à savoir par quel mécanisme.
- la théorie d'une hyperactivité parathyroïdienne mais les tentatives de parathyroïdectomie de DRESKIN et FOX en 1950, de STANBURY, LUMB et NICHOLSON en 1960 et FINDLEY, MOORE et BRACKNEY en 1961 s'inscrivent contre la participation exclusive de cette glande.

En somme, l'ostéomalacie est rare dans les insuffisances glomérulaires, l'évolution rapide de la maladie rénale ne permettant pas le plus souvent l'apparition de lésions osseuses. Il faut remarquer que, dans ces atteintes rénales, il existe souvent à côté de l'ostéomalacie des lésions osseuses d'ostéite fibreuse.

III - LES OSTEOMALACIES DE LA SENESCENCE

Nous semblent une forme particulièrement fréquente. Nous avons observé onze malades pouvant se ranger dans ce groupe.

Obs. 5 (N° 50) - Mme C... Marie-Anne, 80 ans, est hospitalisée le 2 juillet 1963 pour coxarthrose.

Résumé : Femme de 80 ans présentant une ostéomalacie sénile. Décalcification et fissures osseuses. La calcémie est à 106 mg, la phosphorémie à 29 mg, le produit calcium-phosphore à 3076, les phosphatases alcalines à 24 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 22 mg. Chute de la calciurie après vitamine D. Bordures ostéoïdes à l'autopsie.

Antécédents : hémiplégie gauche en 1961 dont il ne persiste aucun signe déficitaire.

L'hospitalisation (2 juillet 1963) est motivée par l'apparition de douleurs lombaires et surtout inguinales bilatérales avec marche difficile nécessitant l'emploi d'une canne.

L'examen clinique chez cette malade en assez bon état général montre : une limitation des mouvements des hanches surtout nette à gauche avec abduction à 45° et flexion à 120°; une cyphose dorsale importante et douloureuse. La pression de tous les os est douloureuse. Le cœur est arythmique avec insuffisance mitrale et petite insuffisance aortique. La tension artérielle est à 19/10.

Les radiographies osseuses montrent : sur le bassin, trois fissures osseuses, une sur chacune des branches ilio-pubiennes droite et gauche, une autre à la partie inférieure du col fémoral gauche; aspect délavé de la colonne, surtout dorsale, avec cyphose à ce niveau et nombreuses vertèbres biconcaves; sur le thorax, fissure sur le bord externe de l'omoplate gauche, rien sur les côtes.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 106 mg, la phosphorémie à 29 mg, le produit calcium-phosphore à 3076, les phosphatases alcalines sont à 24 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 22 mg et la phosphaturie de 24 heures à 144 mg mais la diurèse moyenne est de 500 ml.

Après injection intra-veineuse de 176 mg de calcium, la calciurie de 24 heures est à 15 mg et la phosphaturie à 285 mg. Après 30 mg de stérogyl 15, la calciurie est à 8 mg et la phosphaturie de 24 heures à 292 mg. - Ces dosages n'ont été faits que sur 48 heures car il était impossible de recueillir les urines plus longtemps.

Une biopsie osseuse est faite le 19 juillet 1963 - Examen AH 5398 - Dr. VAUZELLE :

"Lamelles osseuses fragmentées entourées par une moelle en involution adipeuse. Aucune bordure ostéoi-
de visible. Le fragment est trop exigu pour en tirer des conclusions valables".

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 4.760.000 - GB = 12.400 - Hb = 100 % - vgl = 1,04 - PN = 82 - L = 2 - MM = 8 - M = 8. Protéines totales = 53 g/l - Glycémie = 1,57 g/l - Recherche de graisses dans les selles : graisses neutres = ++; savons = +++.

Le 27 juillet 1963, apparition d'un coma vigil avec dyspnée très importante et agitation. Décès.

Examen anatomo-pathologie - N° AH 5566 - Dr. VAUZELLE :

"Rein : la plupart des glomérules sont normaux mais il existe un certain nombre d'éléments scléro-
hyalins "en pain à cacheter", sclérose interstitielle modérée, surtout périvasculaire; enfin, il existe des lésions tubulaires très nettes : dilatation réalisant au maximum un aspect pseudo-kystique avec métaplasie régressive de l'épithélium; présence très inconstante de cylindres. Pas de signe de néphrite interstitielle. En somme, signes de néphropathie vasculaire dégénérative. Estomac et duodénum : autolyse presque totale de la couche glandulaire. Os : présence de bordures ostéoi-
des, épaisses et en assez grand nombre."

* * * *

Obs. 6 (N° 1975) - Soeur B... Jacqueline, 71 ans, est hospitalisée le 18 juin 1964 pour des douleurs de la hanche avec impotence.

Résumé : Femme de 71 ans présentant une ostéomalacie sénile. Fissures osseuses. La calcémie est à 95 mg, la phosphorémie à 27 mg, le produit calcium-phosphore à 2575, les phosphatases alcalines à 9,5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 63 mg. Le pool calcique est à 9633 mg. Bordures ostéoi-
des. Guérison par le stérogyl.

Antécédents : Pleurésie à 18 ans. Congestion pulmonaire. Lombalgies anciennes d'intensité faible. Vers 1959-1960, apparition de douleurs au niveau des pieds, chevilles et genoux et, depuis deux ans, au niveau de la hanche droite.

L'hospitalisation (18.6.1964) est motivée par une aggravation des phénomènes douloureux. La malade se plaint essentiellement de douleurs inguinales et fessières droites avec boiterie. La marche n'est souvent possible qu'avec une canne et le périmètre de marche est limité à 200 mètres environ. Les douleurs sont continues, diurnes et nocturnes, sans paroxysmes. Il existe, en plus, des douleurs thoraciques droites.

L'examen clinique chez cette religieuse, dont l'état général est assez bien conservé, montre une limitation discrète des mouvements de la hanche droite, portant surtout sur la rotation et l'abduction. Rien à gauche. Il n'existe pas d'atrophie musculaire. Il n'existe aucun signe vertébral : la colonne est souple. La pression du thorax est douloureuse. Le reste de l'examen est négatif mis à part quelques extra-systoles. La tension artérielle est à 14/7.

Les radiographies osseuses montrent : sur le bassin, une petite zone décalcifiée à la partie inférieure du col fémoral avec rupture de la corticale; les tomographies précisent la fissure; sur le rachis lombaire, hyperlordose avec petit spondylolisthésis de L5, arthrose interapophysaire postérieure; au thorax, fracture de la quatrième côte gauche.

Le bilan phosphocalcique : la calcémie est à 95 mg, la phosphorémie à 27 mg, le produit calcium-phosphore à 2575, les phosphatases alcalines sont à 9,5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 63 mg et la phosphaturie de 24 heures à 418 mg.

Un bilan au Ca 45 est fait le 1er Juillet 1964.

- bilan : calcium urinaire :	60 mg	phosphore urinaire :	413 mg
calcium fécal :	740 mg	phosphore fécal :	400 mg
calcium ingéré :	491 mg	phosphore ingéré :	941 mg
bilan :	- 249 mg	bilan :	+126 mg
- étude cinétique :	pool calcique :	9.633 mg	
	turnover :	886 mg	
	calcium fécal endogène :	185 mg	
	accrétion :	641 mg	
	ostéolyse :	890 mg	
	calcium absorbé :	0 mg	
	pourcentage d'absorption :	0 %	

Le trouble de l'absorption domine. Le bilan est très négatif : - 249, le calcium fécal élevé en relation avec une carence en vitamine D. Par ailleurs, échanges osseux et turnover ralenti - pool élevé.

Biopsie osseuse : le 29 Juin 1964. Examen Al 5289 - Dr VAUZELLE :

"Fragment exigu; le prélèvement n'intéresse que le tissu adipeux, le périoste et la corticale sous-jacente. Dans ces conditions, il est difficile d'interpréter comme de réelles bordures le liseré orangé observé au niveau de l'insertion du périoste".

Les autres examens : les protéines totales sont à 75 g/l. Le myélogramme montre une "moelle riche avec érythroblastose".

La malade quitte le service avec 2 gr. de calcium par jour et une ampoule de stérogyl 15 par semaine.

Deuxième hospitalisation : le 25 Août 1964 pour bilan. La malade a très bien suivi son traitement (60 gr. de calcium et 4 ampoules de stérogyl). L'amélioration clinique est très nette. La malade souffre beaucoup moins, la marche se fait presque normalement. Biologiquement, la calcémie est à 93 mg, la phosphorémie à 36 mg, les phosphatases alcalines sont à 9; unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 82 mg et la phosphaturie de 24 heures à 548 mg. On continue un régime large en calcium, avec 1 gr. de calcium vingt jours par mois et 100 gouttes de phosphoneurol les dix jours suivants, une ampoule de stérogyl 15 tous les mois.

Troisième hospitalisation : le 24 Novembre 1964. Il n'existe pratiquement plus aucune douleur. Les radiographies du bassin montrent une recalcification de la fissure du col fémoral droit.

Le bilan phosphocalcique : la calcémie est à 96 mg, la phosphorémie à 41 mg, la calciurie de 24 heures est normale et la phosphaturie de 24 heures est basse.

Exploration au calcium 45

- bilan : calcium urinaire :	175 mg	phosphore urinaire :	201 mg
calcium fécal :	1300 mg	phosphore fécal :	550 mg
calcium ingéré :	2122 mg	phosphore ingéré :	1589 mg
bilan :	+648 mg	bilan :	+838 mg

- étude cinétique	: pool calcique	: 8.370 mg
	turnover	: 1.540 mg
	calcium fécal endogène	: 144 mg
	accrétion	: 1.222 mg
	ostéolyse	: 574 mg
	calcium absorbé	: 966 mg
	pourcentage d'absorption	: 45 %

Le pool diminue passant de 9633 à 8370, le turnover augmente sensiblement passant de 886 à 1540, les échanges osseux sont stimulés, l'accrétion passe de 641 à 1222, l'ostéolyse diminue car le bilan est positif. L'absorption qui était nulle passe à 966 avec 45 % d'absorption. Bilan typique d'ostéomalacie traitée par calcium et vitamine D.

Biopsie du grand trochanter : le 27.11.1964. - Examen AI 9397 (Dr. VAUZELLE) :

"On observe sur les lamelles osseuses, proches de la corticale, des alignements d'ostéoblastes actifs: les véritables bordures ostéoides sont très rares, peu épaisses; néanmoins, l'aspect d'ensemble s'accorde bien avec le diagnostic d'ostéomalacie."

On continue le traitement avec calcium, phosphore et cinq gouttes de stérogyl par jour.

Une étude scintigraphique au calcium 47 montre une fixation intense puisqu'on devine le crâne, le thorax, le bassin et le membre inférieur gauche.

Cette malade est revue le 25 Août 1965, soit donc après quatorze mois de traitement : l'ostéomalacie est guérie, la malade ne souffre pas, marche normalement. Quelques douleurs gastriques. Pas de signes d'intolérance à la vitamine D. A noter l'existence d'une rhizarthrose du pouce très douloureuse et une arthrose du genou droit. On laisse la malade à 1 gr. de calcium, 50 gouttes de phosphoneurol et 5 gouttes de stérogyl.

* * * *

Obs. 7 (N° 1714) - Mme V... Emilie, 74 ans, hospitalisée le 20 Mai 1963 pour des douleurs osseuses multiples.

Résumé : Femme de 74 ans, présentant une ostéomalacie sénile. Fissures osseuses multiples. La calcémie est à 76 mg, la phosphorémie est à 28 mg, le produit calcium-phosphore à 2128, les phosphatases alcalines sont à 5,8 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 75 mg. Le pool calcique est à 5211 mg. Ostéoblastose. Amélioration par le stérogyl.

Antécédents : scarlatine dans l'enfance; lithiase vésiculaire. Malaise de quelques minutes avec perte de connaissance en 1960. En 1962, hydarthrose du genou gauche avec douleur à la marche et apparition de douleurs au niveau de la hanche droite. Disparition des algies avec une thérapeutique iodée, soufrée et vitaminique. En avril 1962, douleur à la marche au niveau de la hanche gauche avec irradiation le long du fémur. La marche est difficile et n'est possible qu'avec une canne et le périmètre est limité à 100 m. Ménopause à 50 ans. Le régime a toujours été pauvre en graisses et en calcium. Il n'y a jamais eu de diarrhée. Chute des dents à 50 ans.

L'hospitalisation (20 Mai 1963) est motivée par des douleurs bilatérales au niveau des hanches avec irradiation antérieure vers les genoux. Le périmètre de marche est limité à 25 m. De plus, apparition récente de dorsalgies en retard des omoplates avec irradiation en ceinture n'apparaissant qu'en position assise ou debout. Pas de douleur nocturne.

L'examen clinique chez cette malade, en assez bon état général, montre une cyphose dorsale haute avec scoliose à convexité gauche. La mobilisation des hanches est douloureuse avec limitation des mouvements d'abduction et d'extension, la flexion est normale. La démarche "en canard" n'est possible qu'avec deux cannes. Il existe une discrète insuffisance cardiaque avec dyspnée, légère cyanose des lèvres et oedèmes des membres inférieurs. L'auscultation montre une fibrillation auriculaire lente, avec souffle systolique de pointe. La tension artérielle est à 15/8. La langue est lisse et dépaillée.

Les radiographies osseuses montrent, outre décalcification généralisée : Au niveau du rachis, cyphose dorsale avec tassement de D4-D5 et une scoliose lombaire avec arthrose très marquée L4-L5; au thorax, fissures de MILKMAN au niveau de l'arc postérieur des huitième et neuvième côtes gauches et droites et fissure au niveau du bord externe de l'omoplate droite; sur le bassin, nombreuses fissures osseuses sur les branches ilio-pubiennes (à droite avec cal et à gauche avec condensation marginale), sur la branche ischio-pubienne gauche et à la partie supérieur des deux cols fémoraux.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 76 mg, la phosphorémie à 28 mg, le produit calcium-phosphore à 2128, les phosphatases alcalines à 5,8 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 75 mg et la phosphaturie de 24 heures à 284 mg.

Après injection intra-veineuse de 176 mg de calcium, la calciurie de 24 heures monte à 161 mg et la phosphaturie à 590 mg. Après injection de 5 ampoules de stérogyl 15, la courbe de la calciurie est difficile à interpréter à cause de nombreuses pertes mais lorsque la diurèse atteint un litre, la calciurie se maintient autour de 100 mg.

Deux biopsies osseuses sont pratiquées : - le 28 Mai 1963 : "lamelles osseuses assez fragiles situées dans une moelle hématopoïétique en voie d'involution adipeuse. Les lamelles osseuses sont dépourvues de toutes bordures ostéoïdes et il n'existe pas de signes de résorption ostéoclasique. L'aspect histologique est celui d'une ostéoporose plutôt que d'une ostéomalacie".

- le 12 Juin 1963 : "premier fragment : à côté des fibres musculaires abondantes et du périoste, on ne découvre que deux lamelles osseuses très fragmentées. L'interprétation est rendue très difficile par l'exiguité du fragment et par la proximité du périoste. Malgré un examen très minutieux, on ne peut trouver aucun aspect en faveur de l'ostéomalacie. - second fragment : également très pauvre en tissu osseux. On retient ici la présence sur un fragment de lamelle osseuse, d'une bordure ostéoblastique continue".

Les autres examens : A l'électrophorèse sanguine, les protéines sont à 64 mg/l avec albumine 76 %, alpha 1 = 2 %, alpha 2 = 5,3 %, beta = 7,3 %, gamma = 9,4 %. Numération - Formule sanguine, G.R. = 3.590.000, G.B. = 4.500, HB = 81 %, vgl = 0,95, PN = 71, PE = 3, L = 20 et MM = 26. L'urée sanguine est à 0,20 gr./l. Tubage gastrique :

avant histamine	: CIH : 0,22	Acidité totale : 1,08
1/4 d'heure après	: CIH : 0,22	Acidité totale : 0,51
1/2 heure après	: CIH : 0,36	Acidité totale : 0,65
3/4 heure après	: CIH : 0,04	Acidité totale : 0,29
1 heure après	: CIH : 1,50	Acidité totale : 2

Trois recherches de graisses dans les selles sont négatives. Les réactions de Waaler-Rose et de Latex sont négatives, de même que la recherche des cellules L.E.

Cette malade quitte le service avec anabolisant, calcium et vitamine D.

Deuxième hospitalisation : le 1er Octobre 1963. A suivi son régime (riche en lait et en fromage) et sa thérapeutique régulièrement. L'amélioration est très importante sur le plan clinique. La malade marche sans canne, souffre beaucoup moins de son dos et ne se plaint pratiquement plus de ses jambes. Les mouvements des hanches sont normaux. La langue n'est plus décapillée. Les radiographies montrent une disparition des fissures à l'exclusion de la fissure ilio-pubienne gauche. Le bilan phosphocalcique : la calcémie est à 89 mg, la phosphorémie est à 48 mg et les phosphatases alcalines sont à 6 unités Bodansky. On continue le même régime avec 15 gouttes de stérogyl par jour et une ampoule de Durabolin 25 tous les cinq jours.

Troisième hospitalisation : le 23 novembre 1964. Il n'existe plus aucune douleur au niveau des hanches. Mais la malade se plaint de dorsalgies gauches en regard des omoplates sans irradiation antérieure et de douleurs au niveau du membre inférieur gauche (face antérieure de la cuisse et de la jambe, s'arrêtant au niveau des chevilles). Ces douleurs sont presque continues, sans exacerbation ni par la marche, ni par la position debout. A noter l'existence d'insomnie et de dyspepsie pour les graisses.

L'examen clinique est normal, mise à part une limitation de l'abduction de la hanche gauche. Les radiographies ne montrent plus aucune fissure. Aucun signe d'arthrose coxo-fémorale. Les dorsalgies semblent pouvoir être expliquées par la cyphoscoliose et la névralgie crurale par une arthrose vertébrale.

Le bilan phospho-calcique : la calcémie est à 103 mg, la phosphorémie est à 30 mg, les phosphatases alcalines à 4 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 63 mg et la phosphaturie de 24 heures à 195 mg.

Biopsie osseuse : le 23 novembre 1964 - Examen 9843 - Dr. VAUZELLE :

"Sur cette biopsie osseuse d'excellente qualité, la corticale présente une épaisseur sensiblement normale : il existe incontestablement un certain degré de raréfaction des lamelles osseuses, qui permet de conclure à une ostéoporose d'intensité modérée. Au contact du périoste, on observe quelques pseudo-bordures ostéoides qui correspondent à la jonction périoste corticale."

Un bilan au Ca 45 est fait le 28 Novembre 1964.

- bilan : calcium urinaire	:	111 mg	phosphore urinaire	:	206 mg
calcium fécal	:	1000 mg	phosphore fécal	:	370 mg
calcium ingéré	:	1794 mg	phosphore ingéré	:	1085 mg
bilan	:	+683 mg	bilan	:	+509 mg

- étude cinétique :	pool calcique	:	5211 mg
	turnover	:	1042 mg
	calcium fécal endogène	:	67 mg
	accrétion	:	864 mg
	ostéolyse	:	181 mg
	calcium absorbé	:	861 mg
	pourcentage d'absorption	:	50 %

Ce bilan calcique a été réalisé sous apport calcique thérapeutique (1 gr. par jour). Peu de vitamine D depuis cinq mois. Le pool est un peu faible mais la malade ne pèse que 45 kg.

Quitte le service avec une ampoule de stérogyl 15 tous les mois et 1 gr. de calcium.

Quatrième hospitalisation : le 11 Juin 1965. A suivi très régulièrement son traitement sans aucune interruption depuis 6 mois. Mais, malgré les conseils, cette malade a continué à avoir un régime carencé en lait et en fromage.

Les dorsalgies se sont atténuées et n'apparaissent qu'à l'effort (surtout marquées au niveau de l'omoplate gauche) et disparaissent complètement la nuit. La névralgie crurale persiste. A signaler des troubles digestifs à type de vomissements et une constipation qui nécessite la prise de laxatifs. La langue est à nouveau un peu lisse. Les radiographies osseuses ne montrent plus aucune fissure.

Le bilan phosphocalcique : la calcémie est à 91 mg, la phosphorémie à 25 mg, les phosphatases alcalines à 2 unités Bodansky.

Un bilan au Ca 45 est refait le 12 juillet 1965.

calcium urinaire	:	145 mg	phosphore urinaire	:	190 mg
pool calcique	:	2858 mg			
turnover	:	648 mg			

La malade sort avec 1,50 gr. de calcium quotidien et 10 gouttes journalières de stérogyl.

Obs. 8 - (N° 805) - Soeur F... Elise, 60 ans, est hospitalisée le 9 juillet 1959.

Résumé : Femme de 60 ans présentant une ostéomalacie sénile typique par carence alimentaire. Fissures osseuses. La calcémie est à 100 mg, la phosphorémie est à 33 mg, le produit calcium-phosphore à 3300, les phosphatases alcalines sont à 13 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 90 mg. Hyperostéoblastose et bordures ostéoïdes. Amélioration par le stérogyl.

Antécédents : occlusion intestinale à 25 ans. En 1954, la malade se plaint de scapulaigies droites avec apparition rapide de douleur dans le membre inférieur droit. La marche est vite impossible et la malade est confinée au lit. Des radiographies montrent, en août 1956, une décalcification vertébrale discrète et une érosion en coup d'ongle de la branche ilio-pubienne gauche. L'aggravation de l'impotence conduit cette malade à un nouveau bilan radiologique en mars 1959 : la décalcification est minime mais surtout il existe deux fissures de MILKMAN, l'une sur la branche ischio-pubienne droite, l'autre à la partie inférieure du col fémoral gauche. Traitée par calcium et stérogyl (10 gouttes par jour pendant deux mois). Trois semaines après le début du traitement, amélioration spectaculaire de l'état clinique : la marche se fait normalement et il n'existe plus aucune douleur osseuse.

L'hospitalisation (le 9 juillet 1959) est décidée pour bilan radiologique et biologique. L'examen clinique est strictement normal. Il n'existe aucune douleur osseuse. A noter cependant des ulcères variqueux. La tension artérielle est à 17/11.

Les radiographies osseuses montrent une cicatrisation complète des fissures de MILKMAN du bassin mais découvrent une fissure sur le bord externe de l'omoplate gauche et une autre au niveau du col de l'omoplate droite.

Le bilan phosphocalcique montre une calcémie à 100 mg, une phosphorémie à 33 mg, un produit calcium-phosphore à 3300, des phosphatases alcalines à 13 unités Bodansky, une calciurie de 24 heures à 90 mg et une phosphaturie de 24 heures à 333 mg.

Après injection de 176 mg de calcium intra-veineux, la calciurie de 24 heures est à 107 mg et la phosphaturie à 455 mg.

Une biopsie osseuse est faite le 11 juillet 1959. Examen AD 5757 - Dr. VAUZELLE :

"Corticale pas considérablement amincie, mais par contre raréfaction très nette de l'os spongieux avec augmentation des cavités médullaires qui contiennent une moëlle hématopoïétique en voie d'involution adipeuse. A noter que presque toutes les lamelles osseuses visibles sont bordées par un alignement d'ostéoblastes dont un grand nombre présente des signes manifestes d'activité : de plus, on trouve quelques ébauches de bordures ostéoïdes."

Les autres examens : Numération-formule sanguine : GR = 3.900.000 - GB = 4.800 - PN = 68 - PE = 5, L = 13, MM = 2, M = 12. Chimisme gastrique :

avant histamine	: CIH = 0	Acidité totale : 0,75
1/4 d'heure après histamine	: CIH = 0,85	Acidité totale : 2,07
1/2 heure après histamine	: CIH = 1,16	Acidité totale : 2,96
3/4 d'heure après histamine	: CIH = 3,35	Acidité totale : 4,73
1 heure après histamine	: CIH = 2,77	Acidité totale : 3,50

La malade quitte le service avec vitamine D à doses modérées et on lui conseille une alimentation plus équilibrée - en effet, l'alimentation, chez cette religieuse, était assez pauvre en produits laitiers.

Deuxième hospitalisation : le 8 Août 1960. La malade est sans vitamine D depuis plus de huit mois. Les douleurs ont réapparu depuis quelques mois - douleurs modérées rachidiennes et pelviennes - mais aussi au niveau de l'avant-bras droit. L'examen clinique est pratiquement normal. Très discret trouble de la marche. Pas de gêne articulaire. Les radiographies du bassin et du thorax ne montrent aucune fissure. On peut discuter au niveau du radius droit une petite fissure cicatrisée. On reprend la vitamine D à petites doses.

Le 4 juillet 1961 : la malade est revue en consultation. Réapparition des douleurs au niveau du bassin et de la hanche gauche mais aussi douleur au niveau des épaules et du bras gauche. L'examen montre un point douloureux au niveau de l'omoplate. Les radiographies ne révèlent aucune fissure. On augmente la dose de vitamine D - trois ampoules par mois de stérogyl 15.

Le 8 novembre 1962 : nouvelle consultation. L'année 1962 s'est bien passée. Depuis un mois, douleur dans la région trochantérienne droite. A noter que la malade se plaint d'asthénie avec à la fatigue, tremblement et impression de chute. Peu de chose à l'examen clinique mise à part une douleur péronière. On continue le stérogyl à la dose de 20 gouttes par jour.

* * * *

Obs. 9 - (N° 28) - Mme P... Marie-Léonie, 80 ans, est hospitalisée le 28 février 1959 en Hospice pour "raisons sociales".

Résumé : Femme de 80 ans présentant une ostéomalacie sénile. Fissures osseuses. La calcémie est à 99 mg, la phosphorémie à 33 mg, le produit calcium-phosphore à 3267, les phosphatases alcalines à 9,1 unités Roberts, la calciurie de 24 heures à 63 mg. Amélioration après le stérogyl. Décès par affection intercurrente. On retrouve la fissure osseuse guérie mais l'histologie (trois ans après la guérison de l'ostéomalacie) ne montre pas de bordures ostéoïdes.

Antécédents : coqueluche et bronchite dans l'enfance avec par la suite de nombreux épisodes de pneumopathie. Aurait présenté vers 40 ans une hypertension artérielle à 22.

L'hospitalisation (28 Février 1959) : malade amaigrie se plaignant de céphalées fréquentes et surtout de douleurs au niveau du genou et des hanches. La marche est précautionneuse, hésitante, se faisant à l'aide d'une canne. Les chutes sont fréquentes.

L'examen clinique montre une limitation des mouvements des deux hanches et des deux genoux dont la mobilisation est très douloureuse et une cyphose dorsale. Le reste de l'examen est négatif mis à part un souffle systolique de pointe, anorganique. La tension artérielle est à 13,5/7.

Les radiographies osseuses montrent : une déformation en "cœur de carte à jouer" du bassin; au thorax, une fissure sur le bord externe de l'omoplate gauche sous la cavité glénoïde et deux fissures sur l'arc postérieur de la cinquième et sixième côtes droites. Sur le rachis, discrète ostéoporose avec aspect "en sucre mouillé" des vertèbres; aux avant-bras, fissures des cubitus droit et gauche.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 99 mg, la phosphorémie est à 33 mg, le produit calcium-phosphore à 3267, les phosphatases alcalines sont à 9,1 unités Roberts, la calciurie de 24 heures à 63 mg et la phosphaturie de 24 heures à 167 mg.

Les autres examens : L'électrophorèse sanguine = Protéines totales à 69 gr/l avec albumine à 38,4 %, alpha 1 = 5,4 %, alpha 2 = 16,3 %, beta = 16,3 % et gamma = 23,6 %. Le chimisme gastrique montre une hypochlorhydrie. La clearance maxima de l'urée est à 75.

Après huit ampoules de stérogyl 15, grosse amélioration clinique. La mobilité des hanches est presque complète. La marche est possible et se fait normalement. Sur les radiographies osseuses, on retrouve les fissures osseuses et on note une fracture de POUTEAU du côté gauche avec décalcification de voisinage remontant jusqu'au coude. Biologiquement, la phosphorémie est à 50 mg.

En octobre 1960, pas de douleurs osseuses, excepté au niveau de la fracture de l'avant-bras dont les mouvements sont limités. Il existe une déformation en dos de fourchette de la main. Le syndrome phosphocalcique : la calciurie est à 195 mg et la phosphaturie de 24 heures est à 312 mg.

Rien à signaler pendant l'année 1961 et, en avril 1962, épisode infectieux pulmonaire avec décès.

Examen anatomo-pathologique : Aspect macroscopique : les vertèbres sont un peu blanches, assez denses, aspect ostéomalacique à travées larges. Sur l'omoplate, zone blanche dense à la moitié du bord externe : un cm de long sur 2 à 3 mm de haut. Fissure de MILKMAN guérie.

Examen N° AG 3343 - Dr. VAUZELLE :

"Les fragments d'os examinés montrent un certain degré de raréfaction osseuse avec agrandissement des cavités médullaires, qui contiennent une moelle hématopoïétique en voie d'involution adipeuse; ces lésions semblent correspondre à une ostéoporose pure assez accentuée; il n'a pas été vu d'ostéïdose, ni d'hyperostéoblastose".

- Pr. Ag. TCMMASI :

"L'estomac présente d'importantes lésions d'autolyse cadavérique de toute sa muqueuse qui est rendue ininterprétable de ce fait; les autres tuniques sont histologiquement normales. Le rein montre des lésions de néphroangiosclérose bénigne avec fibrose adventitielle des artérioles de moyen calibre, sclérose concentrique ou totale en pain à cacheter d'un certain nombre de glomérules, les autres demeurant sensiblement normaux. Pas de lésions tubulaires ou interstitielles appréciables sur les fragments examinés."

* * * *

Obs. 10 - (N° 889) - Mme B... Henriette, 65 ans, est hospitalisée le 16 novembre 1959 pour ostéomalacie.

Résumé : Femme de 65 ans présentant une ostéomalacie sénile. Douleur à la face antérieure du tibia. Décalcification avec fissures osseuses multiples. La calcémie est à 100 mg, la phosphorémie est à 36 mg, le produit calcium-phosphore à 3.600, la calciurie de 24 heures à 66 mg, les phosphatases alcalines sont à 12 unités Bodansky. Pas d'augmentation de la calciurie après vitamine D. Hyperostéoblastose.

Pas d'antécédents pathologiques mais l'interrogatoire est très difficile chez cette malade confuse. Depuis un an, anorexie très importante, élective pour les viandes, amaigrissement de 10 kg. Pas de symptomatologie digestive. La malade est hospitalisée dans le Service du Professeur VACHON où la recherche d'une néoplasie digestive ou autre est négative. Depuis 3 mois, après un traumatisme minime au niveau de la jambe gauche, la malade présente une douleur persistante à la face antérieure du tibia.

L'hospitalisation (16 Novembre 1959) est motivée par la persistance des douleurs de la jambe et la découverte d'une hypocalcémie. L'examen clinique, chez cette malade en très mauvais état général, est pratiquement négatif. Les articulations sont libres et non douloureuses sauf au niveau des hanches où il existe une discrète limitation de l'abduction et adduction. L'auscultation cardiaque montre un souffle diastolique de base avec un petit souffle systolique d'accompagnement. La tension artérielle est à 15/8.

Les radiographies osseuses montrent : une décalcification des vertèbres lombaires qui sont déformées en lentille biconcave et présentent un aspect ouaté; sur le bassin, il existe une fissure osseuse à la partie supérieure du col fémoral droit, large de 2 mm juste à la limite du col anatomique; au thorax, des fractures consolidées de l'arc postérieur des 2e, 3e et 4e côtes droites et 3e, 4e, 5e, 6e et 7e côtes gauches; aux membres, une fissure osseuse à la jonction 2/3 supérieure et 1/3 inférieure du bord externe du péroné gauche.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 100 mg, la phosphorémie est à 36 mg, le produit calcium-phosphore à 3600, la calciurie de 24 heures à 166 mg, la phosphaturie de 24 heures à 226 mg et les phosphatases alcalines à 12 unités Bodansky.

Après injection intra-veineuse de 176 mg de calcium, la calciurie de 24 heures est à 64 mg et la phosphaturie de 24 heures à 157 mg. Après 30 mg de stérogyl 15, la calciurie de 24 heures est à 80 mg et la phosphaturie de 24 heures à 394 mg.

Une biopsie osseuse de la crête iliaque est faite le 26 novembre 1959. Examen N° AD 9877 -

Dr. VAUZELLE :

"Cette biopsie montre une corticale d'épaisseur normale. L'os spongieux est le siège d'une raréfaction très modérée touchant seulement quelques lamelles osseuses, les autres conservant un volume sensiblement normal. Un certain nombre de ces lamelles sont partiellement bordées par une couche d'ostéoblastes très basophiles, parfois cubiques, pseudo-épithéliaux; il n'y a pas de véritables bordures ostéoides mais la présence d'ostéoblastes assez nombreux est plutôt en faveur de l'ostéomalacie."

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 4.120.000, BG = 10.200, Hb = 84 %, vgl = 1,02, PN = 63, PE = 3, PB = 1, L = 8, MM = 3, M = 22. Myélogramme : "moelle normale". Le chimisme gastrique :

avant histamine	: CIH = 0	Acidité totale	: 3,65
1/4 d'heure après histamine	: CIH = 0	Acidité totale	: 2,92
1/2 heure après histamine	: CIH = 0	Acidité totale	: 3,65
3/4 heure après histamine	: CIH = 0	Acidité totale	: 4,38
1 heure après histamine	: pas de liquide.		

A noter que le tubage a ramené de la bile.

L'urée sanguine est à 0,20 gr/l.

Electrophorèse sanguine : normale.

La malade est mise au stérogyl 15.

* * * *

Obs. 11. - (N° 1900) - Soeur M... Jeanne-Marie, 62 ans, est hospitalisée le 19 mars 1964 pour des douleurs lombo-sacrées et de la hanche droite.

Résumé : Femme de 62 ans présentant une ostéomalacie sénile. Régime très pauvre en produits laitiers. Douleurs au niveau de la hanche. Décalcification généralisée sans fissure mais avec deux petites encoches sur les fémurs. La calcémie est à 93 mg, la phosphorémie est à 20 mg, le produit calcium-phosphore à 1860, la calciurie de 24 heures à 39 mg, les phosphatases alcalines à 13 unités Bodansky. Le pool calcique est à 16670 mg. Hyperostéoblastose. Guérison par le stérogyl.

Antécédents : Ictère infectieux à 13 ans. Hygroma des deux genoux opéré en 1948 et en 1953. Ablation d'un polype du col utérin. En 1947, douleur au niveau de la hanche droite. Cette religieuse a vécu trente ans en cloître et, pendant plus de vingt ans, le régime a été dépourvu de lait et de viande. A noter quelques troubles du transit avec alternances de diarrhée et de constipation.

L'hospitalisation (19 Mars 1964) est motivée par une aggravation des douleurs qui entraîne une gêne à la marche qui n'est possible qu'avec une canne. De plus, douleurs vertébrales au niveau de la colonne dorsale sans irradiation particulière.

L'examen clinique, chez cette religieuse en bon état général, montre une cyphoscoliose, une limitation discrète de la flexion-abduction de la hanche droite. Il existe une douleur à la pression de tous les os longs, pas de douleur à la pression du thorax. Il existe un discret oedème des membres inférieurs, une hépatomégalie à trois travers de doigt, pas de splénomégalie. L'auscultation cardiaque est normale. La tension artérielle est à 15/9.

Les radiographies osseuses montrent sur le rachis, une décalcification généralisée avec vertèbres bi-concaves; au bassin, rien sur les branches ilio et ischio-pubiennes; mais présence de deux petites encoches en coup d'ongle sur les corticales internes des deux fémurs, juste au-dessous des petits trochanters; au thorax, pas de fissures costales.

- Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 93 mg/l, la phosphorémie est à 20 mg/l, le produit calcium-phosphore à 1860, les phosphatases alcalines sont à 13 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 39 mg et la phosphaturie de 24 heures à 349 mg.

Une exploration au Ca 45 est faite le 31 mars 1964 :

- bilan : calcium urinaire	: 42 mg	Phosphore urinaire	: 372 mg
calcium fécal	: 510 mg	Phosphore fécal	: 340 mg
calcium ingéré	: 536 mg	Phosphore ingéré	: 1053 mg
bilan	: - 16 mg	bilan	: +341 mg
- étude cinétique : pool calcique	: 16670 mg		
turnover	: 881 mg		
calcium fécal endogène	: 150 mg		
accrétion	: 689 mg		
ostéolyse	: 705 mg		
calcium absorbé	: 176 mg		
pourcentage d'absorption	: 30 %		

Ce bilan a été fait sous apport calcique faible et apport phosphoré normal. La malade n'avait jamais reçu de vitamine D. L'absorption calcique est moyenne, le calcium fécal endogène un peu augmenté. Le pool très nettement augmenté. Le turnover normal. Echanges osseux faibles. Ostéomalacie sénile typique.

Une biopsie osseuse est pratiquée le 31 Mars 1964. Examen AI 2613 - Dr. VAUZELLE :

"Sur la biopsie examinée, la corticale paraît sensiblement normale et il n'y a pas de raréfaction osseuse intense. La présence en plusieurs points de quelques ostéoblastes accumulés au contact des lamelles osseuses est plutôt en faveur de l'ostéomalacie malgré l'absence d'authentiques bordures ostéoides."

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 4030000, GB = 6200, Hb = 11,7, vgl = 0,97, PN = 83, PE = 2, PB = 1, L = 11, MM = 1, M = 2.

La malade est mise à 1 gr. de calcium et trois ampoules de stérogyl.

Deuxième hospitalisation : le 14 mai 1964, soit après trois semaines de traitement. Cliniquement, la malade va bien. Elle marche mieux, les douleurs sont moins nettes à la pression des os longs et lors de la mobilisation de la hanche droite dont l'abduction reste limitée à 45°. Sur les radiographies, les fissures fémorales restent minuscules mais visibles.

Les dosages phosphocalciques montrent une calcémie à 95 mg, une phosphorémie à 34 mg, une calciurie de 24 heures à 30 mg. et une phosphaturie de 24 heures à 400 mg. A noter une albuminurie à 0,40 g/l. Quitte le service avec 500 mg de calcium pendant vingt jours, phosphoneurol les dix jours suivants et 10 gouttes quotidiennes de stérogyl.

Troisième hospitalisation : le 17 Juillet 1964. Rien à signaler du point de vue clinique. La marche est normale. Il n'existe aucune douleur osseuse. Pas de modification radiologique.

Le bilan phosphocalcique montre une calcémie à 87 mg, une phosphorémie à 45 mg, des phosphatases alcalines à 7 unités Bodansky, une calciurie de 24 heures à 27 mg, une phosphaturie de 24 heures à 404 mg. La diurèse moyenne est de 500 ml.

Nouvelle exploration au Calcium 45 le 19 juillet 1964

- bilan : calcium urinaire	: 25 mg	Phosphore urinaire	: 396 mg.
- étude cinétique : pool calcique	: 6610 mg		
turnover	: 1250 mg		

La calciurie très basse après stérogyl confirme l'ostéomalacie. La normalisation du pool et du turnover confirme la reprise active des échanges.

Quitte le service avec calcium, phosphore et stérogyl.

Quatrième hospitalisation : le 22 mars 1965. Sur le plan fonctionnel la malade va très bien. Elle marche sans canne, ne se plaint pratiquement d'aucune douleur mais continue à porter son lombostat. A signaler des céphalées et l'existence de picotements des yeux. Aucun signe clinique d'intolérance à la vitamine D.

Les radiographies montrent des corticales fémorales très denses qui paraissent plus épaisses. On devine encore les érosions en coup d'ongle.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie à 95 mg, la phosphorémie à 38 mg, la calciurie de 24 heures à 59 mg et la phosphaturie de 24 heures à 330 mg.

Part avec 500 mg de calcium par jour, 50 gouttes de phosphoneurol six jours sur sept et 5 gouttes par jour de stérogyl.

* * * *

Obs. 12 - (N° 360) - Mme A... Marie, 82 ans, est hospitalisée en hospice le 17 mai 1957 à la suite d'une perte de connaissance.

Résumé : Femme de 82 ans présentant une ostéomalacie sénile typique. Fissure de MILKMAN. Calcémie à 105 mg, phosphorémie à 28 mg, produit calcium-phosphore à 2940, calciurie de 24 heures à 43,5 mg. Pas de modification de la calciurie après vitamine D. Bordures ostéoïdes. Guérison après vitamine D.

Aucun antécédent sauf une fièvre typhoïde à l'âge de 15 ans. À l'entrée, on est en présence d'une malade en bon état général chez qui l'examen, en dehors d'une cyphoscoliose et des oedèmes des deux membres inférieurs, est négatif. La tension artérielle est à 15/9.

En octobre 1957, la malade se plaint de douleurs de l'aîne et de la cuisse gauche. Cette douleur entraîne une impotence complète. L'examen clinique est strictement négatif. Les radiographies montrent une rupture de la corticale du col fémoral gauche avec petit trait fissuraire perpendiculaire. Après une reprise de la marche, réapparition des douleurs avec absence de consolidation du trait de fracture dont les berges sont condensées.

Les données phosphocalciques montrent une calcémie à 105 mg, une phosphorémie à 28 mg, un produit calcium-phosphore à 2940, des phosphatases alcalines à 3,2 unités Roberts, une calciurie de 24 heures à 43,5 mg et une phosphaturie de 24 heures à 208 mg. Après administration de 176 mg de gluconate de calcium, la calciurie est à 40 mg et après 30 mg de vitamine D, la calciurie est à 49 mg et la phosphaturie à 279 mg.

La malade reçoit 15 mg de vitamine D du 18 mars au 28 juin 1958, soit 15 ampoules et la calciurie se maintient autour de 100 mg. Les douleurs ont disparu et la marche est possible.

Rien à signaler jusqu'en 1959, mais la calciurie reste basse autour de 26 mg avec hypocalcémie à 63 mg. La phosphorémie est à 37 mg et la phosphaturie à 440 mg. Le chimisme gastrique est normal et l'électrophorèse montre une légère élévation des alpha 2 et des gamma-globulines.

Fin 1959, épisode de dérobage des jambes et les radiographies montrent une arthrose du genou droit avec enfoncement du plateau tibial externe. La malade est alors traitée par l'A.D.N. pendant un an, ne souffre plus et se lève. La calcémie est alors à 100 mg et la phosphorémie à 40 mg.

En 1961, apparition d'un état d'obnubilation avec torpeur. Décès le 27 février 1961.

Examen anatomo-pathologique :

N° AD 6146 : "Il existe de très belles bordures ostéoïdes".

N° AD 1909 - Pr. GUICHARD :

"Le rein présente les lésions de la néphroangiosclérose bénigne avec en certains points amas de glomérules fibreux en pain à cacheter confluent : ces aspects avoisinent des lésions vasculaires des

gros vaisseaux; plus loin, le parenchyme est sain, sans néphrite. - Le disque intervertébral est fibreux avec disparition de tout le tissu cartilagineux; il repose sur une corticale saine, non rompue: en profondeur, ostéoporose très marquée du corps vertébral, disparition presque entière des lamelles osseuses, de toute trabéculatation; fusion des alvéoles médullaires remplies par une moelle à moitié adipeuse, à moitié congestive hématopoiétique."

* * * *

Obs. 13 - (N° 49) - Mme P... Marie, 79 ans, est hospitalisée le 21 juin 1955 en Hospice pour convenances personnelles.

Résumé : Femme de 79 ans présentant une ostéomalacie sénile. Fissures osseuses. La calcémie est à 98 mg, la phosphorémie à 30 mg, le produit calcium-phosphore à 2940, les phosphatases alcalines sont à 4,5 unités Roberts, la calciurie de 24 heures à 86 mg. Discontinues bordures ostéoides. Amélioration par le stérogyl.

Antécédents : sinusite maxillaire gauche opérée à 30 ans. Goitre simple traité médicalement. Depuis quelques années, la malade se plaint de "douleurs rhumatismales".

L'examen clinique est négatif. On découvre une ostéoporose rachidienne et la malade est mise au stérogyl (5 gouttes par mois). En janvier 1956, hémoptysie importante et la radiographie découvre une caverne sous-claviculaire droite. Traitement antibacillaire. En juin 1957, fracture du col fémoral droit de type sous-trochantérienne engrenée. Simple repos au lit et calcium plus stérogyl 15.

En septembre 1957, les radiographies montrent : une consolidation de la fracture du col fémoral avec décalcification du fémur et un amincissement des corticales, avec surtout, fractures bilatérales des branches ischio-pubiennes droite et gauche (retrouvées sur des clichés de 1956) et une fracture de la branche ilio-pubienne droite; au rachis, une ostéoporose avec vertèbres biconcaves, une cyphose dorsale, avec arthrose antérieure et une scoliose dorso-lombaire; un thorax déformé en "corps de violon".

Le bilan phosphocalcique montre une calcémie à 98 mg, une phosphorémie à 30 mg, un produit calcium-phosphore à 2940, des phosphatases alcalines à 4,5 unités Roberts, une calciurie de 24 heures à 86 mg et une phosphaturie de 24 heures à 170 mg.

En septembre 1958, soit après quatorze ampoules de stérogyl 15, la calcémie est à 125 mg, la phosphorémie est à 27 mg, les phosphatases alcalines sont à 3 unités Roberts, la calciurie de 24 heures est à 110 mg et la phosphaturie de 24 heures à 232 mg.

En mars 1959, réapparition des douleurs osseuses, on reprend le calcium et la vitamine D (5 gouttes de Stérogyl).

Le 15 janvier 1960, la calcémie est à 99 mg, la phosphorémie est à 40 mg, les phosphatases alcalines sont à 3,5 unités Roberts, la calciurie de 24 heures est à 64 mg et la phosphaturie de 24 heures à 211 mg.

Pendant l'année 1960, la malade ne reçoit pas de traitement, mais les douleurs persistent et apparaît une langue lisse, dépillée avec fissures aux commissures labiales.

La numération-formule sanguine : GR = 4.540.000, GB = 8.800, Hb = 105%, vgl = 1,03, PN = 80, L = 6, MM = 10, M = 4. L'électrophorèse : protéines totales = 75 g/l, albumine = 48,4 %, alpha 1 = 4,7 %, alpha 2 = 10,2 %, beta = 11,7 %, gamma = 25 %. La calciurie de 24 heures est à 65 mg et la phosphaturie de 24 heures à 230 mg.

De janvier 1961 à juillet 1962, la malade prend, de façon épisodique du stérogyl et du calcium. Le 7 juillet 1962, la calcémie est à 94 mg, la phosphorémie est à 44 mg, les phosphatases alcalines sont à 1,7 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 52 mg et la phosphaturie de 24 heures à 467 mg. Après 5 gouttes de stérogyl pendant un mois, la calciurie de 24 heures est à 98 mg et la phosphaturie de 24 heures à 228 mg.

Tout traitement calcique ou vitaminique est pratiquement arrêté à partir de ce moment-là. La malade présente un tableau de défaillance cardiaque qui réagit bien au traitement et, en août 1963, tableau d'occlusion intestinale et décès.

Une biopsie vertébrale est faite à ce moment. Examen AH 5938 - Dr. VAUZELLE :

"Il existe une ostéoporose intense. Il arrive que l'on observe qu'une à deux lamelles par champ microscopique; ces lamelles sont très amincies mais leur pourtour est généralement régulier. - Il n'y a pas de signe d'activité ostéoclastique. On peut cependant observer quelques bordures ostéoïdes. Moelle hématopoïétique en voie d'involution adipeuse."

* * * *

Obs. 14 - (N° 965) - Mme M... Marie, 60 ans, est hospitalisée le 22 mars 1960 pour polyarthrite chronique évolutive.

Résumé : Femme de 60 ans, traitée par corticothérapie pour polyarthrite rhumatoïdale, présentant une ostéomalacie. Décalcification diffuse avec fracture du trochanter et fissures des branches ischio-pubiennes. La calcémie est à 93 mg, la phosphorémie est à 30 mg, le produit calcium-phosphore est à 2790, la calciurie de 24 heures à 130 mg et les phosphatases alcalines sont à 1,4 unités Bodansky. Augmentation de la calciurie après vitamine D. Le pool calcique est à 3240 mg. Bordures ostéoïdes avec ostéoporose. Amélioration par le stérogyl.

Antécédents : Hystérectomie à 42 ans. La polyarthrite rhumatoïde a débuté à 44 ans par l'atteinte de l'articulation scapulo-humérale droite avec extension successivement aux coudes, genoux, tibio-tarsiennes, mains et tardivement à la colonne lombaire. Depuis trois ans, la malade est aux corticoïdes (25 mg de cortancyl pendant deux ans, puis hydrocortancyl et plus récemment dècadron).

L'hospitalisation (22 mars 1960) est motivée par l'aggravation de la polyarthrite et l'existence de complications de la corticothérapie.

L'examen clinique chez cette malade en état général médiocre, montre un état cushingoïde marqué avec prise de poids de 10 kg, facies érythrosique, hypertension à 17/10; une polyarthrite chronique évidente avec atteinte diffuse prédominant aux mains qui sont très déformées mais peu impotentes. Les coudes, genoux et chevilles sont atteints avec limitation importante des mouvements. Intégrité des épaules et des hanches. Rien du point de vue viscéral mis à part quelques douleurs épigastriques à type de brûlures.

Les radiographies osseuses montrent des lésions typiques de polyarthrite avec carpite évidente et subluxation des phalanges.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 93 mg, la phosphorémie est à 30 mg, le produit calcium-phosphore à 2790, les phosphatases alcalines sont à 1,4 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 130 mg et la phosphaturie de 24 heures à 429 mg. Après injection de 20 cc de calcium intra-veineux, la calciurie est à 217 mg, la phosphaturie de 24 heures à 770 mg. Après injection de 30 mg de stérogyl 15, la calciurie est à 272 mg et la phosphaturie à 524 mg.

Bilan au Ca 45

- bilan : calcium urinaire	: 136 mg	phosphore urinaire	: 193 mg
calcium fécal	: 870 mg	phosphore fécal	: 150 mg
calcium ingéré	: 2.516 mg	phosphore ingéré	: 1.434 mg
bilan	: + 1.510 mg	bilan	: +1.091 mg
- étude cinétique	: pool calcique	: 3.240 mg	
	turnover	: 523 mg	
	calcium fécal endogène	: 65 mg	

Ce bilan a été fait sous apport de 1 gr. de calcium. La baisse du pool et du turnover est liée à l'excès d'apport calcique.

L'hospitalisation (23.3.1949) est motivée par un nouvel accident vasculaire cérébral qui laisse la malade grabataire. De 1949 à 1962, l'état reste inchangé, la malade s'alimente correctement et en octobre 1962 on découvre un épithélioma cutané de la région temporale droite exulcérée : l'histologie montre la nature baso-cellulaire et on le traite par électrocoagulation et radiothérapie.

En janvier 1966, la malade se plaint de douleurs osseuses et articulaires du côté gauche et le premier février fracture spontanée du col fémoral droit.

L'examen clinique chez cette malade grabataire montre une déformation évidente du membre inférieur droit. Toutes les articulations sont douloureuses et limitées dans leurs mouvements. L'auscultation cardiaque montre un souffle d'insuffisance mitrale, la tension artérielle est à 12/7.

Les radiographies osseuses montrent : sur le bassin la fracture du col chirurgical du fémur droit avec luxation externe du fût diaphysaire et surtout des fissures osseuses des branches ilio-pubiennes droite et gauche; au niveau du thorax, qui est déformé en "corps de violon" fracture de la 3ème côte gauche et fracture des deux clavicules à l'union 1/3 externe 1/3 moyen. Sur le rachis nombreux tassements vertébraux. A l'avant-bras droit, fissure transversale du cubitus à 3 cm au-dessous de l'interligne articulaire. Enfin, il existe une transparence radiologique généralisée et intense.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 95 mg, la phosphorémie à 22 mg, le produit phosphocalcique à 2090, la calciurie de 24 heures à 29 mg et la phosphaturie à 140 mg.

Bilan au Calcium 45

- bilan : calcium urinaire	: 24 mg	phosphore urinaire	: 118 mg
calcium fécal	: 450 mg	phosphore fécal	: 256 mg
- étude isotopique	: pool calcique	: 2382 mg	
	turnover	: 512 mg	
	calcium fécal endogène	: 43 mg	
	accrétion	: 445 mg	

Biopsie osseuse. Examen n° 1466 - Dr. VAUZELLE :

"La corticale est modérément amincie; par contre il existe une raréfaction osseuse assez nette du tissu spongieux, il n'a pas été vu de bordures ostéoides mais sur la plupart des lamelles osseuses on constate des alignements discontinus d'ostéoblastes."

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 3.920.000, GB = 7.200 - Hb = 12,9 % - vgl = 1,03, PN = 80, L = 5, M = 15.

Chimie gastrique :	acidité libre	acidité totale
Avant histamine	0	
1/4 d'heure après	0	
1/2 heure après	0	1,15
3/4 heure après	0	
1 heure	0	1,09

La malade est mise à une thérapeutique calcique et vitaminique.

* * * *

Toutes ces observations, sauf une, présentent les critères cliniques, radiologiques, biologiques et anatomiques que nous avons exigés pour parler d'ostéomalacie. Dans l'obs. 9 il manque la signature anatomique mais l'examen histologique a été fait au cours d'une vérification post-mortem, trois ans après la découverte de l'ostéopathie qui était guérie à ce moment là. Il semble logique de penser que la guérison biologique et radiologique de l'ostéomalacie s'accompagne d'une guérison anatomique.

D'après nos onze observations, l'ostéomalacie sénile est tout à fait comparable à celle de l'adulte et ne s'en distingue que par des nuances.

Sa fréquence est grande puisqu'elle représente près de 35 % de l'ensemble de nos malades. Elle frappe surtout les femmes comme toutes les ostéomalacies; la moyenne d'âge de nos malades est de 72 ans.

Les douleurs, les déformations sont celles de toutes les ostéomalacies, mais ces malades attendent peut-être plus longtemps pour consulter car ils ont tendance à mettre ces manifestations sur le compte de l'âge. Les radiographies permettent de retrouver la décalcification et les fissures osseuses comme chez l'adulte. Du point de vue biologique, on retrouve les mêmes taux bas du calcium sanguin et urinaire, la même augmentation des phosphatases alcalines et les mêmes modifications de l'étude isotopique.

La biopsie osseuse révèle la présence de bordures ostéoides et d'hyperostéoblastose ce qui peut paraître étonnant quand on pense que l'ostéoblaste du sujet âgé n'est pas très actif.

La fréquence de l'ostéomalacie sénile semble s'expliquer par l'association de plusieurs facteurs :

- la carence calcique et vitaminique est un facteur important. Les besoins calciques du vieillard sont, nous l'avons vu, sensiblement les mêmes que ceux de l'adulte. Le sujet âgé se contente souvent d'une alimentation qui lui semble suffisante, mais qui est en fait pauvre en calcium et en vitamine D. Ce défaut d'apport était net chez 3 de nos malades (obs. 7, 8 et 11). De plus, les personnes âgées apprécient peu les expositions prolongées au soleil.
- L'anorexie est fréquente et nous avons vu l'importance, en plus des rations calcique, phosphorée et vitaminique, d'une alimentation bien équilibrée. Ce facteur a certainement joué dans l'obs. 10.
- L'achylie ou l'hypochlorhydrie est un facteur non négligeable, malgré les réserves que nous verrons. Nous l'avons trouvé 3 fois (obs. 8, 9 et 10) mais il faut noter que le tubage gastrique n'est pas un examen systématique.
- La mauvaise absorption des graisses n'est pas exceptionnelle et l'on sait ses conséquences sur l'absorption des vitamines lipo-solubles. Dans l'obs. 5 il existait une élimination anormale des graisses.
- L'insuffisance rénale glomérulaire n'est pas rare chez le sujet âgé, discrète, très souvent réduite à une petite hyperazotémie; cette dernière peut expliquer un certain nombre de faits. Chez nos onze malades, ce facteur ne semble pas pouvoir être retenu.

Ainsi, sous le dénominateur commun que représente l'âge, toute une série de facteurs isolés ou groupés peuvent être retenus dans la physio-pathologie de l'ostéomalacie sénile.

Signalons le cas d'une de nos malades (obs. 14) âgée de 60 ans, qui présentait une polyarthrite rhumatoïde traitée pendant 3 ans aux corticoïdes et qui a fait une ostéomalacie. Cette observation pose le problème des RAPPORTS ENTRE CORTISONE ET OSTEOMALACIE.

Nous avons retrouvé dans la littérature une observation très comparable à la nôtre. BUCHEM rapporte en 1959, le cas d'un homme, porteur d'une polyarthrite qui reçut pendant 3 ans de la cortisone sous des formes diverses, et qui a développé une ostéomalacie caractérisée radiologiquement par une décalcification avec tassements vertébraux et fractures osseuses, et biologiquement par une calcémie à 90 ng, une phosphorémie à 32 ng, des phosphatases alcalines à 15 unités, et une rétention calcique de 73 % après administration de 945 mg de calcium. Nous en rapprocherons notre observation 25.

Quel est le rôle de la corticothérapie ? En 1958, URBAIN et CAROLI mettent en doute le rôle des corticoïdes, au cours des cirrhoses du foie, dans l'apparition des troubles osseux qu'ils soient de type malacique ou porotique.

En fait, on sait que la cortisone entrave l'absorption intestinale du calcium et est le meilleur antagoniste de la vitamine D. Son action sur le rein se rapproche de celle de la parathormone en modifiant la réabsorption du phosphate. Dans ces conditions, il est bien difficile de ne pas retenir le rôle de la corticothérapie dans le déclenchement de l'ostéomalacie, tout au moins comme facteur additionnel.

IV - Enfin, nous rapportons deux observations d'ostéomalacie, dite d'apport, qui ne peuvent trouver leur place dans les chapitres précédents.

Obs. 16 ((N° 8) - Mlle M... Fanny, 56 ans, est hospitalisée le 2 décembre 1938 pour comitialité essentielle, nanisme et fractures multiples. Observation déjà publiée dans la Revue Lyonnaise de Médecine en Avril 1958.

Résumé : Femme de 56 ans présentant une ostéomalacie typique. Fractures multiples. Calcémie à 92 mg, phosphorémie à 26 mg, produit calcium-phosphore à 2392, calciurie de 24 heures à 42 mg. Pas de modification de la calciurie après vitamine D. Bordures ostéoïdes.

Il n'existe pas d'antécédents héréditaires et collatéraux notables. L'histoire médicale de cette malade peut être envisagée sous trois rubriques : nanisme, comitialité et ostéose raréfiante.

Le nanisme ne semble pas familial puisque la mère de cette malade, de petite taille, ne paraît pas avoir été véritablement naine et qu'aucun de ses ascendants n'a présenté, à sa connaissance, d'insuffisance staturale. Il est difficile de préciser comment ce nanisme s'est installé, la croissance se serait arrêtée précocement et la taille n'aurait jamais dépassé 130 cm. Il s'agit d'un nanisme harmonieux, l'envergure est de 128 cm pour une taille actuelle de 126 cm, une distance pubis-plante peu

diminuée de 57 cm et une circonférence crânienne de 55 cm. Il s'agit d'un nanisme pur, sans infantilisme. Les menstruations ont été régulières de 13 à 52 ans, les organes génitaux externes et la pilosité ont été normaux. L'intelligence a toujours été vive et aucun stigmatisme hypothyroïdien n'a jamais été noté.

L'épilepsie est de type "comitialité essentielle". Les premières crises généralisées sont apparues en 1924 à l'âge de 42 ans, surtout pré-menstruelles, elles n'ont jamais été fréquentes. Elles se sont encore raréfiées depuis 1931 grâce à un petit traitement barbiturique (une à deux crises par an avec dix centigrammes de gardénal par jour). Les radiographies du crâne sont normales et l'examen du fond de l'œil ne révèle aucune anomalie. Un électro-encéphalogramme du 25 février 1952 (Dr. COURJON) a révélé qu'il s'agissait "d'une comitialité d'origine sous-corticale extrêmement active".

L'ostéopathie ne semble pas avoir précédé les fractures osseuses signalées en 1932 : un gros accident de la rue suffit à expliquer la double fracture sus-malléolaire des os de la jambe et l'éclatement de la diaphyse humérale gauche. Les premiers troubles osseux inquiétants apparaissent cependant peu après, entre les années 1932 et 1938, c'est-à-dire entre 50 et 56 ans. Les douleurs intenses du thorax, du rachis et des membres attirent d'abord l'attention. Elles s'accompagnent d'onyxis et de chute des dents. Une déformation vertébrale cyphoscoliotique s'ébauche ensuite et s'aggrave progressivement. Enfin, ce sont les fractures spontanées déclenchées par de minimes traumatismes, longues et difficiles à consolider. En juillet 1938, le col du fémur droit se brise au cours d'une crise comitiale et ne se consolidera jamais par la suite. C'est à l'occasion de cette fracture que la malade est admise en hospice.

En octobre 1940, la malade se plaint de douleurs osseuses au niveau des bras, des côtes et surtout du fémur gauche. La marche est difficile. A la suite d'un traumatisme minime, apparition d'une fracture transversale de la partie haute de la diaphyse fémorale gauche. Les radiographies, outre le trait de fracture, montrent une nette déminéralisation du squelette avec perte diffuse de l'opacité radiologique et amincissement des corticales. La fracture du col fémoral droit n'est pas consolidée, la tête est à peine visible, presque lissée; le reste de l'épiphyse fémorale ascensionnée apparaît spécialement pâle. Sur l'humérus gauche, il existe un cal diaphysaire ancien en rectitude. La colonne dorsale commence à s'incurver alors que le bassin et le thorax ne sont pas encore déformés. On note une strie de LOOSER-MILKMAN au niveau du bord externe de l'omoplate gauche, à deux centimètres environ sous le col et des fractures des arcs postérieurs des 8e, 9e et 10e côtes droites.

En mars 1941, après traitement par traction de TILLAUX de la fracture fémorale, la malade se plaint de douleurs osseuses, essentiellement au niveau des deux épaules. Un traitement à base de vitamine D est institué auquel on adjoint secondairement du calcium.

En Décembre 1942, nouvelle crise d'épilepsie avec apparition d'ecchymoses multiples et de douleurs dans les deux membres inférieurs.

En février 1944, il n'existe que peu de modification par rapport au tableau précédent. La malade reçoit 15 mg de vitamine D à huit jours d'intervalle. Une numération-formule sanguine montre : GR = 4.100.000, GB = 6.500, Hb = 80 %, vgl = 0,9, PN = 56, PE = 6, M = 12, L = 26. Au myélogramme, la moelle est sensiblement normale à part une très légère augmentation des érythroblastes et une diminution de la série granulocytaire.

En Octobre 1944, la malade présente toujours des douleurs ostéocopes, violentes et diffuses. Les fractures se sont consolidées en position vicieuse. L'examen montre une cyphose dorsale douloureuse. Les radiographies révèlent un aspect clair de tous les os, surtout au niveau de la colonne et des os longs, avec double fissuration symétrique du bord externe de l'omoplate et de la branche ischio-pubienne. Le traitement à la vitamine D est pratiquement inefficace.

En janvier 1945, le syndrome de MILKMAN est retrouvé à la partie moyenne des deux bras, sous la glène scapulaire et à la partie externe des deux clavicules. Un tubage gastrique est pratiqué :

Avant histamine	: CIH libre	0	Acidité totale : 0,51 p/l
1/4 d'heure après histamine	: CIH	0	Acidité totale : 0,36 p/l
1/2 heure après histamine	: CIH	+	

En janvier 1950, la déminéralisation s'est accentuée. La plupart des os ne sont bordés que par un mince liseré périphérique, comme tiré à la plume; quelques rares et minces travées s'entrecroisent à leur intérieur. Des déformations ont fait leur apparition et l'on trouve un bassin "en coeur de carte à jouer", un thorax "en bobine", une cyphoscoliose dorso-lombaire marquée, un aplatissement et un éversement postérieur des condyles fémoraux. D'autres images fracturaires sont découvertes et on note, outre la pseudarthrose cervico-capitale du fémur droit, les cals diaphysaires du fémur et de l'humérus gauches et les cals anciens des extrémités inférieures des tibias et des péronés, eux-mêmes fortement déminéralisés, une image de fracture du col fémoral gauche engrenée et un cal de la branche ischio-pubienne droite. Enfin, de nouvelles images de type LOOSER-MILKMAN barrent le tiers supérieur et le tiers inférieur du radius droit d'une strie transversale bordée de deux bandes plus denses et insérée sur une corticale localement feuilletée. Les mêmes images s'ébauchent à gauche.

En février 1956, la déminéralisation diffuse frappant tout le squelette est toujours aussi nette. Les déformations se sont aggravées : cyphose dorsale à grande courbure, scoliose dorso-lombaire en S, incurvation en "bonde de tonneau" du sternum, modelage du thorax en "corps de violon", enfoncement des têtes humérales sous des voûtes acromio-claviculaires enveloppantes, aplatissement du bassin. De nouveaux aspects fracturaires sont visibles; ils se présentent sous forme de cals de la clavicule droite à sa partie moyenne et des arcs costaux dans leur segment postérieur (7° à 11° côtes gauches - 7° à 10° côtes droites). Les vertèbres biconcaves tout au long du rachis sont tassées et aplaties à l'étage dorsal inférieur. Par contre, les stries de LOOSER-MILKMAN du rachis et de l'omoplate ont complètement disparu.

Il faut noter que le calcium et la vitamine D, prescrits, à plusieurs reprises (1941, 1942, 1944, 1950), ne semblent pas avoir enrayé les progrès de la maladie mais il faut noter que ces tests thérapeutiques négatifs ont été de trop courte durée pour pouvoir être pris en considération.

En 1957, un bilan phosphocalcique complet est réalisé pour la première fois. La calcémie est à 92 mg, la phosphorémie à 26 mg, le produit calcium-phosphore à 2392, les phosphatases alcalines à 6 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 42 mg et la phosphaturie de 24 heures à 207 mg. Le calcium fécal calculé sur les selles de trois jours est à 295 mg. Un bilan calcique pratiqué par la mesure des ingesta et des excréta est pratiquement nul. Une épreuve d'élimination calcique fécale, après ingestion calcique massive, montre une élimination de 1.700 mg en trois jours. Après injection de 176 mg de gluconate de calcium intra-veineux, la calciurie de 24 heures est à 78 mg. Après injection de 30 mg de vitamine D, la calciurie de 24 heures est à 37 mg et la phosphaturie de 24 heures à 207 mg.

Une biopsie de la crête iliaque est pratiquée : Examen AB 3060 - Pr. GUICHARD :

"Il s'agit de lésions mixtes d'ostéomalacie prédominante avec ostéoporose discrète. On observe une fibrose dense de la corticale du périoste avec disparition presque complète de la corticale osseuse, les lamelles osseuses venant s'insérer perpendiculairement dans le périoste épaissi avec disparition totale de la corticale à ce niveau. Les travées osseuses, assez épaisses, sont striées et bordées en certains points de tissu ostéoïde. Les bandes ostéoïdes périphériques contiennent des ostéoblastes; certaines alvéoles médullaires sont remplies de tissu conjonctif jeune. En certains points, il existe un agrandissement net des alvéoles médullaires remplies d'une moelle adipeuse et hématopoïétique comme on en voit dans l'ostéoporose."

Un dosage des aminoacides urinaires montre l'absence d'hyperaminoacidurie, l'absence d'éléments anormaux mais une élimination excessive d'acide glutamique et d'alanine, une élimination anormalement faible de sérine et de glycocolle et une élimination nulle de glutamine et de diamine.

Différentes calciuries sont pratiquées pendant l'année 1957 et la moyenne est inférieure à 60 mg.

En 1959, la malade continue toujours à se plaindre de douleurs osseuses variées et multiples. Les radiographies montrent une décalcification généralisée du squelette, des déformations importantes du thorax et du bassin. La colonne dorsale est cyphotique avec de nombreux tassements vertébraux. On retrouve les traits de fractures au niveau du bord externe des omoplates, du radius et des branches ischio-pubiennes.

Dans les mois qui suivent, nombreux épisodes délirants avec tentative de suicide. Décès brutal : le 25 décembre 1959.

La vérification ne montre aucune lésion viscérale. Au niveau des os, la colonne lombaire est d'une mollesse extrême avec travées raréfiées et grandes logettes nettement plus vastes que dans les ostéoporoses séniles habituelles. Les côtes sont également de consistance très molle et se coupent au ciseau. Par contre, le radius droit est de dureté normale. La décalcification paraît donc élective au rachis et sur le tronc.

* * * *

Obs. 17 - (N° 926) - Mme M... Marie, 40 ans, est hospitalisée le 13 janvier 1960 pour coxarthrose.

Résumé : Femme de 40 ans présentant une ostéomalacie sans cause décelable. Fissures osseuses multiples. La calcémie est à 94 mg, la phosphorémie est à 27 mg, le produit calcium-phosphore à 2538, les phosphatases alcalines sont à 3,5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 183 mg. Pas de modification de la calciurie après vitamine D. Bordures ostéoides. Guérison par le stérogyl.

Antécédents : Fièvre typhoïde à 11 ans. Comitialité de type BRAVAIS-JACKSON bien équilibrée par le Gardénal et l'Alepszal. Psoriasis apparu en 1940.

L'hospitalisation (13 janvier 1960) est motivée par l'existence d'une meralgie paresthésique gauche. Les douleurs, si elles existent au repos, deviennent surtout importantes au cours de la marche qui se fait en boitant.

L'examen clinique montre une discrète limitation des mouvements de la hanche gauche; un genu valgum bilatéral plus marqué à gauche. Le reste de l'examen est strictement négatif. On retrouve le psoriasis. La tension artérielle est à 8/5,5.

Les radiographies osseuses montrent : une discrète ostéoporose rachidienne; sur le bassin, une fissure à la partie inférieure du col fémoral gauche; anomalie transitionnelle de la charnière; au thorax, une fissure au bord externe de l'omoplate droite.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 94 mg, la phosphorémie est à 27 mg, le produit calcium-phosphore à 2538, les phosphatases alcalines sont à 3,5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 183 mg et la phosphaturie de 24 heures à 405 mg. Après injection intra-veineuse de 176 mg de calcium, la calciurie de 24 heures est 175 mg et la phosphaturie à 421 mg. Après 30 mg de stérogyl 15, la calciurie de 24 heures est à 158 et la phosphaturie de 24 heures à 906 mg.

La biopsie osseuse est faite le 3 février 1960 - Examen AE 1097 - Pr. GUICHARD :

"Sous le muscle visible, très épaisse couche corticale d'os compact avec canaux de HAVERS raréfiés, plus en profondeur, les travées osseuses épaissies limitent des alvéoles médullaires remplies de tissu ostéode et en voie de calcification nécrotique."

Les autres examens : la numération-formule sanguine : GR = 3.960.000, GB = 4.400, Hb = 90 %, vgl = 1,03, PN = 67, PE = 3, L = 17, MM = 4, M = 9. Fer sérique = 110 microgrammes, I.B.C. = 255 microgrammes, coefficient de saturation = 43 %, Protéines = 68 g/l, sérine = 37, globulines = 31, s/g = 1,20. A l'électrophorèse, albumine = 53,1 %, alpha 1 = 3,5 %, alpha 2 = 10,4 %, bêta = 14,1 %, gamma = 18,9 %. Les anticorps anti-streptococciques sont normaux. La réaction de Waaler-Rose est à 1/100. Le chimisme gastrique :

avant histamine

1/4 d'heure après histamine	: CIH = 0,15 mg	Acidité totale = 0,70
1/2 heure après histamine	: CIH = 0,80 mg	Acidité totale = 1,60
3/4 d'heure après histamine	: CIH = 1,90 mg	Acidité totale = 2,60
1 heure après histamine	: CIH = 1,30 mg	Acidité totale = 2

La chromatographie des acides aminés urinaires est normale. La malade est mise au stérogyl 15.

Après neuf ampoules de stérogyl 15, la malade va bien, ne souffre plus. Les radiographies osseuses montrent la calcification de deux fissures. Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 110 mg, la phosphaturie est à 460 mg.

* * * *

Il s'agit dans les deux cas, d'une ostéomalacie typique. Ces observations tirent leur unité de l'âge relativement jeune des malades (40 et 56 ans), de l'absence de cause décelable et de la présence d'une comitialité.

L'existence de crises convulsives pose le problème de leur rôle dans la constitution des fissures. Les fractures ne sont-elles pas une complication classique, bien que rare, des crises épileptiques (obs. 16). Il n'est pas illogique de penser que la crise tonico-clonique puisse fissurer un os décalcifié, la preuve est difficile à fournir. Nous remarquerons seulement que, dans nos deux observations, les fissures osseuses ont été découvertes à un moment où la comitialité était parfaitement contrôlée par la thérapeutique.

Il est assez inhabituel d'observer à cet âge des ostéomalacies sans cause décelable. L'absence d'acidose rénale, de lithiasse ou de tubulopathie nous a fait ranger ces deux observations dans le cadre des ostéomalacies d'apport, vu seulement la plus grande fréquence de ce groupe. On ne peut invoquer ni des grossesses répétées, ni une carence alimentaire. Le seul facteur que l'on puisse retenir est l'existence d'une achylie dans l'observation 16.

Nous avons vu que l'achylie ne semble pas intervenir dans l'ostéomalacie post-gastrectomie. L'étude des troubles osseux au cours des anémies pernicieuses s'inscrit dans ce sens. La description des ostéomalacies au cours de la maladie de BIERMER est tout à fait exceptionnelle.

Les observations lyonnaises de GUICHARD, GIRAUD et LEDRU (1939) et de VIALLIER et BOURDILLON (1941) sont très discutables car, si la maladie de BIERMER semble certain, l'ostéopathie est plus de type ostéoporotique : il n'existe pas de fissure osseuse, il n'est fait mention d'aucun dosage biologique et on ne trouve aucune confirmation histologique. L'observation de BOUCHUT et FROMENT, en 1933, mérite peut-être d'être rangée dans le cadre de l'ostéomalacie car il existait des fractures de côtes et l'examen histologique révélait des os mous, friables, se brisant facilement avec larges cavités médullaires.

PESTEL, en 1956, rapporte sans commentaires les 11 cas de BIERMER avec ostéomalacie associée observés par THIELE et MEISSNER, et LAYANI et CHAOUAT (1957) celui de MEULENGRACHT sans plus de commentaires.

L'étude des anémies pernicieuses par BESANCON dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale en 1957 ne mentionne aucune modification squelettique et nous n'avons trouvé aucune description des troubles osseux dans les articles consacrés à la maladie de BIERMER. Ceci nous permet de penser que l'achylie ne peut à elle seule intervenir dans le développement de lésions ostéomalaciques.

CHAPITRE V

OSTEOMALACIES D'ELIMINATION

Les ostéomalacies d'élimination s'opposent aux précédentes par le fait que la carence phosphocalcique est le fait d'une élimination excessive de calcium, de phosphore ou des deux à la fois.

Il s'agit, dans la majorité des cas, d'une tubulopathie rénale mais il est possible que parfois se surajoute ou s'associe un trouble de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.

Si bien que certaines de ces ostéomalacies dites d'élimination apparaissent, comme le note de SEZE, "non pas seulement comme l'effet d'un trouble de la perméabilité rénale au phosphore ou au calcium, mais comme celui d'un trouble des perméabilités rénales et intestinales à ces ions, comme la conséquence d'un trouble du passage phosphoré et calcique ou à la fois phosphoré et calcique dans l'organisme."

Ces ostéomalacies d'élimination sont relativement rares et, pour de SEZE, elles ne représentent que 10 % de l'ensemble des ostéomalacies.

Elles se rencontrent à tous les âges et dans les deux sexes mais sont, le plus souvent, l'apanage de l'enfant où elles se traduisent par un rachitisme plus ou moins important - mais leur existence chez l'adulte n'est pas une exception.

Nous ne rappellerons pas la classification en six types de DENT car de nombreux cas frontières peuvent être décrits rendant toute classification trop rigide, inexacte et nous étudierons d'abord les acidoses tubulaires par atteinte distale, puis les ostéomalacies vitamino-résistantes par atteinte du tube proximal pour terminer par les ostéomalacies du diabète calcique et des lithiases rénales.

I - LES ACIDOSES TUBULAIRES

Elles traduisent l'incapacité des cellules rénales à remplir leur rôle anti-acides et s'opposent aux acidoses par atteinte glomérulaire où il existe une rétention des sulfates et phosphates.

Il existe deux types d'acidose tubulaire :

- l'une qui apparaît chez le nourrisson, c'est l'acidose tubulaire passagère ou idiopathique ou syndrome de LIGHTWOOD qui évolue le plus souvent, spontanément, vers la guérison;
- l'autre qui apparaît quelques années plus tard mais parfois seulement chez l'adulte et d'évolution indéfinie, c'est l'acidose tubulaire chronique ou syndrome d'ALBRIGHT.

Décrite par cet auteur, en 1940, l'acidose tubulaire chronique se traduit par une insuffisance de l'acidogénèse et de l'ammoniogénèse tubulaires. Depuis, de nombreux auteurs s'attachent à son étude, en particulier, PINES et MUDGE en 1951, FOSS en 1956, et le XVI^e Congrès de l'Association des Pédiatres de langue Française consacre, en 1957, un rapport aux insuffisances congénitales du tubule rénal chez l'enfant.

L'acidose tubulaire chronique apparaît, en général, comme primitive. Différentes hypothèses ont été avancées :

- toxique par les métaux lourds et surtout les sulfamides qui, expérimentalement entraînent une acidose hyperchlorémique par inhibition de l'anhydrase carbonique;
- congénitale par déficit enzymatique constitutionnel, mais si cette théorie est satisfaisante dans l'acidose idiopathique, elle explique mal la survenue tardive des troubles constatés dans le syndrome d'ALBRIGHT;
- infectieuse enfin, mais l'infection urinaire est inconstante, chez les malades atteints d'acidose tubulaire primitive et, si elle existe, elle peut être secondaire, favorisée par les calcifications tubulaires, et surtout elle pose :

Le problème des acidoses tubulaires secondaires le plus souvent à une néphrite interstitielle que celle-ci relève :

- d'un obstacle ou d'une anomalie congénitale ou fonctionnelle des voies excrétrices siégeant sur le segment urétero-prostato-vésical : rétrécissement, compression, maladie du col ou polypose, soit sur l'uretère ; anomalie congénitale, méga-uretère (RAVAULT et TRAEGER), compression ou sclérose péri-urétérale, soit enfin au niveau du bassinet ou du rein : hydronéphrose ou lithiase, malformation congénitale;
- d'une infection à point de départ intestinal - cycle entéro-rénal de HEITZ-BOYER, après intervention de type urétéro-sigmoidostomie (LIEVRE) ou entéroplastie de vessie ou de l'uretère.

En somme, quelle que soit la cause de l'infection urinaire, celle-ci peut, par l'intermédiaire de l'acidose tubulaire, entraîner des perturbations du métabolisme phospho-calciqque. Mais cette infection pose des problèmes de préséance entre l'acidose hyperchlorémique, cause de lithiase, et la lithiase infectée compliquée de pyélonéphrite chronique avec acidose hyperchlorémique. Mais le syndrome d'ALBRIGHT peut encore être secondaire à un syndrome de LIGHTWOOD, à une néphrite glomérulaire ou à une néphro-angio-sclérose, ou enfin entrer dans le cadre d'autres déficits tubulaires, en particulier des diabètes phospho-glucosaminés.

Il est difficile, dans ces conditions, d'isoler des observations d'ostéodystrophies par acidose tubulaire exclusive. Nous rappellerons que, dans les 18 cas de syndrome de FANCONI rapportés par ENGLE et WALLIS en 1957, il existait, dans six cas, une acidose.

En 1957, RAVAUULT, TRAEGER, POMMATAU et FRANCOIS rapportent l'observation d'un malade présentant une ostéomalacie par insuffisance rénale chronique par néphrite ascendante secondaire à l'existence de méga-uretères. Du point de vue rénal, l'azotémie est à 1,40 gr/l, il existe une polyurie à 4-5 litres avec polydypsie, une acidose hyperchlorémique et une hyperaminoacidurie généralisée et la radiographie des reins montre une néphrocalcinose. Du point de vue osseux, il existe une discrète transparence radiologique sans fissure osseuse avec, biologiquement, une calcémie à 74 mg, une phosphorémie à 47,5 mg, des phosphatases alcalines à 9 unités Roberts, une calciurie de 24 heures à 356 mg et une phosphaturie de 24 heures à 368 mg. Une thérapeutique avec acide citrique, citrate de sodium, calcium et vitamine D entraîne la disparition des douleurs osseuses.

En 1962, LIEVRE, MILHAUD, CAMUS, Madame LIEVRE et BONTOUX rapportent la première observation française d'ostéodystrophie secondaire à une opération de COFFEY. Ces auteurs ne retrouvent, dans la littérature, que huit autres observations chez l'adulte. Il s'agissait d'un malade opéré dix ans auparavant d'urétérosigmoidostomie pour tuberculose rénale avec cystectomie qui présentait des douleurs osseuses avec déformation ostéomalacique discrète du bassin et stries de LOOSER sur les fémurs et confirmation histologique. Biologiquement, il existait une acidose avec hyperchlorémie, avec hypocalcémie et élévation des phosphatases alcalines. L'autopsie révèle une sclérose glomérulaire avec lésions tubulaires complexes.

En 1962, de SEZE et LICHTWITZ publient deux observations d'acidose tubulaire mais il existait dans un cas des lésions glomérulaires et dans l'autre l'acidose s'associait à une néphrite glomérulaire et un diabète phospho-glucosaminé.

Cette difficulté d'isoler une ostéomalacie par acidose tubulaire s'explique par le fait que l'acidose est secondaire ou associée à d'autres atteintes tubulaires ou glomérulaires.

SYMPTOMES

L'acidose tubulaire chronique se traduit, en dehors des signes d'ostéodys-trophie et en particulier d'ostéomalacie, par un arrêt de la croissance (ces malades sont souvent petits avec déformation cypho-scoliotique) mais la taille peut être normale; par une hypotonie musculaire avec au maximum des paralysies de type dyskaliémique; par des troubles digestifs avec vomissements et constipation; par des signes d'atteinte rénale au premier plan avec soif vive, polyurie et au maximum véritable diabète insipide pitressino-résistant et, inconstamment, des manifestations lithiasiques avec ses douleurs lombaires, à type de coliques néphrétiques, associées à des hématuries. Cette lithiase a cependant quelques caractères particuliers : son début remonte assez souvent à la première enfance; elle est parfois bilatérale et surtout la radiographie montre l'existence d'une néphrocalcinose associée.

Les signes biologiques caractérisent cette affection.

- Dans le sang, il existe une acidose avec réserve alcaline inférieure à 35 volumes et pH abaissé, une hyperchlorémie supérieure à 110 meq., une natrémie normale avec kaliémie basse.

- Dans les urines, le pH mesuré dès l'émission des urines, est parfois neutre mais, le plus souvent, supérieur à 7, l'acidité titrable est basse de même que l'ammoniurie et surtout cette ammoniurie ne se modifie pas dans l'épreuve de surcharge en chlorure d'ammonium.

C'est surtout ce contraste entre l'acidose hyperchlorémique et la neutralité ou la légère alcalinité des urines qui est caractéristique.

Enfin, une note glomérulaire est possible avec élévation de l'urée sanguine et diminution des clearances uréiques et de la créatinine avec, dans les urines, albuminurie et cylindrurie.

L'infection urinaire n'est pas rare, facilement mise en évidence par la numération des leucocytes, la bactériurie et la recherche des germes.

Les modifications phosphocalciques n'ont rien de bien caractéristique : la calcémie est souvent normale ou basse avec une calciurie élevée; la phosphorémie est basse avec hyperphosphaturie; les phosphatases alcalines sont augmentées.

Pour LICHTWITZ, "l'hypercalciurie provoquée montre une réponse de type ostéoporotique et l'épreuve à la vitamine D2 montre, dans le test standard une réponse de type ostéomalacique alors que l'épreuve prolongée s'accompagne d'une augmentation très rapide de la calciurie. Ce qui est caractéristique est que cette hypercalciurie post-vitaminique s'effondre sous l'influence de l'ingestion d'alcalins. Les bilans négatifs deviennent positifs sous calciférol et surtout sous alcalins."

MECANISME PHYSIO-PATHOLOGIQUE

L'accord semble fait pour situer l'origine des troubles dans la partie distale des tubules rénaux sans insuffisance glomérulaire, du moins au début. Ce syndrome dépend de deux facteurs : défaut d'excrétion des ions acides et défaut de synthèse de l'ammoniaque.

L'acidose s'explique non pas tant par une invasion d'acides que par un défaut d'excrétion des ions H^+ qui ne peuvent plus quitter leurs combinaisons. Il s'ensuit un défaut de la réabsorption sodique, puisque normalement les ions H^+ produits par la cellule rénale prennent la place des ions Na apportés par le liquide tubulaire, encore que ce mécanisme échangeur d'ions ne soit pas le seul dans la réabsorption du sodium car il existe, en plus, un défaut de production et donc de réabsorption de l'ion CO_3H . Ainsi les bicarbonates sont bas parce que le rein n'en élabore pas et l'acidose résulte d'un déséquilibre entre une $p\ CO_2$ normale et un taux de bicarbonates insuffisant. Dans certains cas, cette acidose est liée à la réabsorption par l'intestin des électrolytes urinaires. De plus, il semble exister un caractère compétitif entre l'excrétion des ions H^+ et celles des ions K^+ . Ainsi, en cas d'insuffisance d'excrétion des ions H^+ , il se produit une hyperkaliurie avec pour conséquence une hypokaliémie.

A cette acidose se juxtapose une diminution ou une suppression de l'ammoniogénèse. Normalement, par désamination oxydative de certains acides aminés, en particulier de la glutamine, grâce à une glutaminase, la cellule tubulaire produit de l'ammonium NH_3 où il se combine avec les ions H^+ pour donner de l'ion NH_4 . Tout se passe comme si un ion NH_4 avait été directement échangé contre un ion Na . En cas d'acidose, le déficit en bicarbonates est compensé par un transfert chloré, par les phénomènes d'ajustement chlore-bicarbonates d'où hyperchlorémie.

Parallèlement à cette acidose et au défaut d'ammoniogénèse, il se produit un diabète calcique. Si, pour certains, il s'agirait d'une augmentation de la portion ultra-filtrable du calcium sous l'influence de l'acidose et ceci se retrouve expérimentalement, pour d'autres le calcium partage le sort des autres cations et est éliminé par un mécanisme analogue à celui qui entraîne la déplétion potassique.

Cette hypercalciurie, jointe à l'alcalinité des urines, et, éventuellement, à l'infection des voies excrétrices rend compte de la lithiase calcique et de la néphrocalcinose.

L'hypocitraturie peut également intervenir dans la genèse de la précipitation calcique. En effet, normalement, le citrate forme avec le calcium des sels solubles.

Mais cette hypercalciurie s'accompagne d'une calcémie normale ou légèrement diminuée. Existe-t-il une mobilisation accrue du calcium osseux sous l'influence de l'acidose ou d'un hyperparathyroïdisme réactionnel à la chute calcique initiale ?

L'hyperphosphaturie avec hypophosphorémie est-elle due à cet hyperfonctionnement parathyroïdien réactionnel ou relève-t-elle d'un même trouble tubulaire primitif ?

L'atteinte des cellules tubulaires distales rend compte de la polyurie pitressino-résistante.

Quant au mécanisme premier de l'acidose tubulaire chronique d'ALBRIGHT, certains auteurs pensent qu'il s'agit d'un déficit en anhydrase carbonique. En effet, l'acétazolamide peut expérimentalement reproduire le même tableau humoral avec même néphrocalcinose.

Les ostéomalacies au cours de l'acidose tubulaire n'apparaissent pas très fréquentes et s'expliquent par une élimination calcique exagérée dans les urines.

II - LE DIABETE PHOSPHORE

Le diabète phosphoré (terme créé par DENT) a d'abord été connu sous le nom de rachitisme familial hypophosphatémique vitamino-résistant depuis la publication initiale d'ALBRIGHT, BUTLER et BLOOMERG en 1937. Il ne représente pas une étiologie exceptionnelle d'ostéomalacie puisque SMITH et MEANEY, en 1959, cités par HOUSTON, dans une revue générale du syndrome de MILKMAN, trouvent 60 cas de diabète phosphoré.

Depuis, d'autres observations sont rapportées.

En 1960, LICHTWITZ et de SEZE rapportent deux cas d'ostéomalacie hypophosphatémique : nombreux traits de fracture sur les radiographies et bordures ostéoïdes à la biopsie. Biologiquement, la calcémie est à 98 mg, la phosphorémie est à 17 mg, les phosphatases alcalines sont à 17 unités Bodansky, le rapport phosphaturie sur phosphorémie est à 41, la calciurie de 24 heures à 174 mg, la phosphaturie de 24 heures à 696 mg. Après calcium intra-veineux, majoration de 34 % de la calciurie et la phosphorémie reste à 12,5 mg. Pas de modification de la calciurie ni avec 30 mg de vitamine D, ni avec 30.000 unités par jour. Ce n'est que lorsque les doses atteignent 600.000 puis 1.200.000 unités par jour que la calciurie s'élève et que le phosphore sanguin monte lentement à raison de 1/2 mg tous les deux jours.

Trois nouvelles observations de diabète phosphoré, associées deux fois à une acidose tubulaire sont rapportées par KUHLENCORDT, en 1962.

En 1963, HAAS, CANARY, KYLE, MEYER et SCHAAK publient le cas d'une malade atteinte d'ostéomalacie (nombreuses fractures) hypophosphatémique avec phosphorémie à 20 mg, calcémie à 99 mg, phosphatases alcalines à 9,2 unités Bodansky, calciurie de 24 heures à 40 mg. Élimination de 56 mg de calcium après injection intra-veineuse, chiffre obtenu par différence entre le dosage avant et après l'injection. Pas de modification pendant la thérapeutique calcique et vitaminique. Ce n'est qu'après l'administration de phosphore que la rétention calcique devient majeure (91 %) et neuf mois après disparition complète des douleurs et guérison des fractures.

En 1964, HOUSTON, BRUSSOCK et CALLEN décrivent l'observation d'un malade se plaignant de douleurs osseuses avec impotence complète et chez qui on découvre

une phosphorémie à 18 mg. La calcémie est les phosphatases alcalines sont normales. Une thérapeutique calcique et vitaminique D n'entraîne pas d'amélioration. Entre temps, gastrectomie et vagotomie pour ulcère. Les taux de vitamine D sont augmentés à 100.000 puis 200.000 unités par jour sans aucune amélioration. Ce n'est que l'adjonction d'une solution de phosphore qui entraîne la guérison clinique et biologique avec calcémie à 100mg et phosphorémie à 27 mg.

La même année, ROSE décrit trois nouveaux cas :

- Le premier concerne une ostéomalacie typique avec douleurs osseuses, décalcification et fissures. La phosphorémie est à 15 mg, la réabsorption tubulaire du phosphore (RTP) à 63 %, la calcémie est à 99 mg, les phosphatases alcalines à 23 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 180 mg, le calcium fécal est à 925 mg. Il existe des traces de glucose. Après quinze jours de vitamine D à doses régressives (123 mg en tout), guérison clinique et radiologique : la calciurie de 24 heures est à 800 mg, le calcium fécal est à 210 mg mais la phosphorémie reste à 18,2 mg.

- Le deuxième est une ostéomalacie contrôlée histologiquement. La calcémie est à 89 mg, la phosphorémie est à 22 mg, les phosphatases alcalines sont à 8 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 88 mg. Après 18 gr. de phosphate neutre de sodium, le bilan reste nul avec calciurie basse mais la phosphorémie augmente jusqu'à 44 mg, de même que le calcium fécal. Ce n'est que l'adjonction de vitamine D qui amène la guérison et rend le bilan calcique positif à +200-400 avec phosphorémie normale.

- Le troisième cas concerne un malade ayant présenté un rachitisme vitamino-résistant dans l'enfance. La calcémie est à 104 mg, la phosphorémie est à 20 mg, les phosphatases alcalines sont à 21 unités Bodansky. Malgré la thérapeutique vitaminique (2,5 mg par jour), le bilan reste négatif et ne devient positif qu'après administration de phosphate neutre intra-veineux puis per os; l'arrêt du traitement s'accompagne d'une diminution de la phosphorémie à 16 mg. Dans ces deux derniers cas, il existait une élimination urinaire exagérée de glycine sans autres anomalies des acides aminés.

STEINBACH et NOETZLI étudient les anomalies radiologiques dans sept cas d'ostéomalacie vitamino-résistante.

En 1964, YOSHIKAWA, KAWABATA, HATSUYAMA, HOSOKAWA et FUJITA rapportent l'observation d'une malade avec ostéomalacie (décalcification, fissures de MILKMAN et ostéoïdes à l'examen histologique) et hypophosphatémie à 3,3 mg et 6,8 mg, chiffres extrêmement bas. La calcémie est à 90 mg, les phosphatases alcalines sont à 16 unités Bodansky (normales : 0,8 à 2,9 unités), la phosphaturie de 24 heures est à 300 - 600 mg, la calciurie de 24 heures est à 30 - 60 mg. Le RTP est très abaissé. Après perfusion de calcium, légère augmentation de la phosphorémie de 8 à 14 mg et diminution discrète de la phosphaturie. La calciurie reste à 42 mg. Après 300.000 unités de vitamine D par jour et 6 gr. de calcium, retour à la normale de la phosphorémie et du RTP en deux semaines. La poursuite d'un haut apport de calcium maintient le bilan positif grâce à une diminution du calcium fécal. En six semaines, guérison complète des fissures et des fractures de l'avant-bras.

GERSHBERG, NEUMANN et MARI publient, en 1964, trois cas de rachitisme vitamino-résistant dont un chez une femme de 22 ans. Chez cette malade, de petite taille, ayant eu un rachitisme dans l'enfance, les radiographies montrent une décalcification importante, sans fissures. La phosphorémie est à 22 mg, la calcémie à 90 mg et les phosphatases alcalines à 10,9 unités Bodansky. La vitamine D et l'hormone de croissance entraînent un bilan calcique positif avec diminution de 50 % de l'excrétion fécale. Cette hormone interviendrait en augmentant l'absorption intestinale du calcium.

En 1965, FRAME et SMITH rapportent l'observation d'une ostéomalacie non familiale, déjà publiée en 1958. Bordures ostéoïdes à la biopsie. La phosphorémie est à 20 mg, la calcémie est à 91 mg, les phosphatases alcalines sont à 3 unités Bodansky. Dans les urines, augmentation de la glycine et de la phospho-éthanolamine. Après une amélioration par la vitamine D et phosphore (donnés de façon continue depuis une parathyroïdectomie sub-totale), la malade rechute avec diminution de la phosphorémie. Le RTP est très bas et augmente après perfusion de calcium jusqu'à une rétention complète et diminue après extraits parathyroïdiens. Ces auteurs étudient l'os avec la tétracycline marquée et pensent à un trouble des ostéoblastes.

La même année, WILSON, YORK, JAWORSKI et YENDT font état de cinq nouvelles observations d'ostéomalacie vitamino-résistante.

- La première concerne une femme de 22 ans qui a présenté un rachitisme dans l'enfance. L'ostéomalacie est affirmée par la présence de nombreuses pseudo-fractures et des bordures ostéoïdes à l'examen histologique. La calcémie est à 96 mg, la phosphorémie à 23 mg, les phosphatases alcalines à 9,5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 201 mg et la phosphaturie de 24 heures à 830 mg. La prescription de phosphate mono et disodique entraîne des fissures. Adjonction de vitamine D : guérison complète avec persistance seulement de quelques bordures ostéoïdes.

- La deuxième observation est celle d'un homme de 55 ans qui avait un régime carencé en phosphore et calcium. Nombreuses pseudo-fractures et ostéoïdose. La calcémie est à 94 mg, la phosphorémie à 17 mg, les phosphatases alcalines à 10,5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 107 mg, la phosphaturie de 24 heures est à 932 mg. L'acide urique sanguin est à 73 mg. La thérapeutique mixte, avec lactate de calcium, phosphore, vitamine D à petites doses entraîne la guérison avec persistance de quelques bordures ostéoïdes non calcifiées. On trouve en plus des fractures juxta-articulaires au niveau des os de la main.

- La troisième observation concerne une femme de 59 ans qui est hospitalisée pour des douleurs généralisées. Il existe une décalcification importante avec pseudo-fractures des côtes et la biopsie montre des bordures ostéoïdes. La calcémie est à 91 mg, la phosphorémie est à 13 mg, les phosphatases alcalines à 16 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 39 mg et la phosphaturie de 24 heures à 912 mg. Après des fortes doses de calcium et phosphore, guérison clinique et radiologique et, quatre ans après, la biopsie est presque normale.

- L'observation 4 est celle d'une femme de 37 ans, ayant eu un rachitisme dans l'enfance. Elle a trois enfants dont deux sont rachitiques. Nombreuses pseudo-fractures mais pas de biopsie osseuse. La calcémie est à 95 mg, la phosphorémie à 23 mg, les phosphatases alcalines à 6 unités Bodansky, la phosphaturie de 24

heures est à 833 mg, la calciurie à 187 mg. De plus, il existe une augmentation de la glycine, de la méthylhistidine et de l'histidine. Le traitement avec phosphore et vitamine entraîne une guérison clinique, mais, deux ans après, les fissures osseuses persistent.

- Enfin, l'observation 5 concerne un homme de 27 ans ayant eu un rachitisme dans l'enfance. Nombreuses fractures et pseudo-fractures avec bordures ostéoïdes. La calcémie est à 99 mg, la phosphorémie à 16 mg, les phosphatases alcalines à 30 unités, la calciurie de 24 heures est à 113 mg, la phosphaturie à 996 mg. Guérison avec phosphore et petites doses de vitamine D.

Deux faits nous semblent particulièrement intéressants dans l'étude de ces cinq observations. Le premier est d'ordre thérapeutique : la guérison de l'ostéomalacie a été obtenue par de fortes doses de phosphore et petites doses de vitamine D. Le deuxième est d'ordre anatomique : les biopsies osseuses faites avant, pendant et après traitement, montrent une régression lente des signes histologiques qui persistent souvent plusieurs années après la guérison radiologique. Existe-t-il une restitution ad integrum de l'état anatomique ou au contraire persiste-t-il une cicatrice histologique sous la forme de quelques bordures ostéoïdes ?

Nous avons eu l'occasion d'observer un malade présentant un diabète phosphoré.

Obs. 18 - (N° 1489) - M. G... René, 27 ans, est hospitalisé le 19 septembre 1960 pour des douleurs des membres inférieurs avec trouble de la marche.

Résumé : Homme de 27 ans présentant une ostéomalacie vitamino-résistante. Multiples fissures osseuses phosphorémie très basse au-dessous de 20 mg, bordures ostéoïdes. Amélioration par de hautes doses de vitamine D et de fortes doses de phosphore.

Antécédents : Rien à signaler jusqu'en 1958 où apparaissent des douleurs de la cuisse gauche surtout nettes au niveau de la face interne et déclenchées par les mouvements. A cette époque, un examen radiologique découvre une "fêlure" du col fémoral gauche.

L'hospitalisation (19 septembre 1960) est motivée par la persistance et surtout l'aggravation des douleurs qui rendent la marche de plus en plus difficile.

L'examen clinique chez cet homme jeune, en bon état général, qui a cependant perdu 2 kg, montre une marche difficile, avec gêne surtout marquée pour la montée des escaliers. Il existe des douleurs à la pression du thorax et des crêtes iliaques, une limitation de l'abduction et de la rotation externe des deux hanches. Pas de cyphose, ni de déformation du thorax. Signe de CHOVSTECK, mais pas de signe de TROUSSEAU. Le reste de l'examen est négatif, la tension artérielle est à 12/8. Le malade pèse 48 kg pour une taille de 1 m 60. A noter que l'apport en calcium et l'exposition solaire peuvent être considérés comme normaux.

Les radiographies osseuses montrent : Sur les vertèbres, un aspect un peu estompé de la grame, sans déformation nette. Au bassin, une fissure de la branche ilio-pubienne droite avec fissure iliaque gauche. Sur les fémurs, une fissure sous trochantérienne droite qui s'étend d'un périoste à l'autre et, à gauche, une fissure sous-capitale traversant tout l'os et une fissure sous trochantérienne profonde de 2 à 3 cm. Au thorax, fracture des 4e, 7e et 10e côtes droites et des 6e, 8e, 9e, 10e et 11e côtes gauches. Enfin, il existe une fissure sous acromiale droite.

Le bilan phosphocalcique : la calcémie est à 104 mg, la phosphorémie est à 42 mg, le produit calcium-phosphore à 4.368, les phosphatases alcalines à 1,9 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 156 mg et la phosphaturie à 347 mg. Après injection de 30 mg de vitamine D, la calciurie de 24 heures est à 140 mg et la phosphaturie à 853 mg.

La biopsie osseuse de la crête iliaque montre de larges bordures ostéocytiques.

Les autres examens : les protéines totales sont à 76 gr./l. La numération-formule sanguine : GR = 5.100.000, GB = 7.200, Hb = 102 %, vgl = 1, PN = 70, PE = 1, L = 18, MM = 4, M = 7. Ionogramme : Hématocrite = 54 %, Réserve alcaline = 40 vol., Cl = 104 meq., Na = 144 meq., K = 4,25 meq., Urée = 0,45 gr./l. Dans les urines, il n'existe ni sucre, ni albumine. Le compte d'Addis est normal. La chromatographie des acides aminés est normale. L'épreuve d'acidification entraîne une réponse urinaire satisfaisante : l'acidité titrable et le chlore urinaire augmentent, le pH urinaire baisse et la réserve alcaline sanguine se maintient.

L'existence d'une diarrhée fréquente et l'absence d'hyperphosphaturie ne permettent pas alors de trancher entre carence d'absorption et diabète phosphoré.

Le malade est mis à la vitamine D (15 mg par semaine) avec régime calcique élargi et apport de faibles quantités de gluconate de calcium.

Après 10 ampoules de stérogyl 15, le malade va mieux; il marche avec moins de difficulté. Les radiographies ne montrent aucun changement. La calciurie est à 228 mg et la phosphaturie à 504 mg. On donne alors 2 ampoules de stérogyl 15 par semaine avec 1 gr. de calcium par jour.

Après sept mois de traitement (du 24 septembre 1960 au 22 avril 1961) (40 ampoules de stérogyl 15), où la tolérance a été satisfaisante, l'amélioration clinique est sensible; le malade abandonne sa canne et poursuit son travail; il n'existe presque plus de douleurs. Sur les radiographies, on note une condensation des zones péri-fissuraires des fémurs et un comblement de la fissure ischio-pubienne droite. Le bilan phosphocalcique montre une calcémie à 91 mg, une phosphorémie à 23 mg, une calciurie de 24 heures à 114 mg et une phosphaturie à 492 mg. L'apparition de nausées oblige à réduire le traitement et on donne la vitamine D2 en gouttes.

Du 22 avril 1961 au 20 janvier 1962, le malade reçoit 10 à 20 gouttes de vitamine D2 par jour, soit 4.000 à 8.000 unités par jour, la tolérance est bonne mais, en janvier 1962, apparaît une récidive. La marche est redevenue pénible. Les radiographies montrent la persistance des fissures sans aggravation et le bilan phospho-calcique montre une calcémie à 96 mg, une phosphorémie à 55 mg, une calciurie de 24 heures à 135 mg et une phosphaturie à 1794 mg.

La récidive biologique et clinique paraît certaine mais le malade refuse l'hospitalisation et on reprend le traitement initial. Du 20 janvier 1962 au 15 mai 1962, le malade prend 15 mg de vitamine D par semaine et, malgré cela, les douleurs s'aggravent, la marche est pratiquement impossible; les radiographies osseuses montrent un aspect inchangé par rapport aux clichés initiaux avec, en plus, une fissure sous-acromiale gauche. Biologiquement, la phosphorémie oscille entre 16 et 20 mg.

On décide d'intensifier le traitement et le malade reçoit, du 13 mai au 19 juin 1962, 15 mg de vitamine D par jour, soit 600.000 unités pendant 46 jours. La tolérance est bonne mais l'état radiologique demeure strictement inchangé. Biologiquement, la calcémie est à 90 mg, la phosphorémie est à 33 mg (avec un extrême à 18 mg), les phosphatases alcalines à 2,7 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 536 mg et la phosphaturie à 881 mg. Pendant la dernière semaine de traitement, on a associé 3 gr. de gluconate de calcium. L'hypercalciurie suggère que le calcium n'est plus utilisé et on entreprend un traitement pour favoriser sa fixation.

Du 19 juin 1962 au 8 novembre 1962, le traitement va comprendre 15 mg de vitamine D2 par semaine, 600 à 900 mg de calcium par jour sous forme de gluconate, 300 à 600 mg de phosphore et 50 mg de testostérone tous les trois jours. Le malade se trouve bien mais le traitement entraîne une diarrhée importante qu'on jugule par 15, puis 10 mg de Cortancyl. Cliniquement, il existe une euphorie manifeste que l'on peut rattacher aux corticoïdes et sans doute aussi à la testostérone mais, radiologiquement, les fissures se comblent, des cals normaux seront visibles en octobre sur les 6e, 7e, 8e

et 11e côtes droites et la 11e côte gauche mais il apparaît, le 13 septembre 1962, une fracture du 3e métatarsien droit. Cependant le malade continue à marcher et à travailler. Pendant toute cette période, le bilan phosphocalcique est le suivant: la calcémie est à 94 mg, la phosphorémie à 19 mg, les phosphatases alcalines à 5,5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 364 mg et la phosphaturie à 1047 mg.

Devant l'état clinique relativement satisfaisant, on arrête la vitamine D et le calcium pour augmenter l'apport phosphoré. Du 6 décembre 1962 au 7 mars 1963, le malade reçoit 300 à 900 mg par jour d'acide phosphorique et une injection par semaine d'anabolisant. La tolérance est moyenne et l'acide phosphorique entraîne des brûlures d'estomac. L'état clinique est bon, le malade marche normalement mais se sent las. Sur les radiographies, on note la consolidation de la fissure du 3e métatarsien droit, le bassin est dense et, seules restent visibles les fissures sous-trochantériennes bordées par un tissu calcifié. Biologiquement, la calcémie est à 93 mg, la phosphorémie à 28 mg (avec un extrême à 19 mg), les phosphatases alcalines à 4,1 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 153 mg et la phosphaturie à 1015 mg.

Comme les fissures persistent et que l'asthénie a réapparu, on reprend la vitamine D à raison d'une injection de 15 mg par semaine du 7 mars 1963 au 11 juillet 1963. Le bilan biologique est alors satisfaisant avec calcémie à 95 mg, phosphorémie à 30,5 mg, phosphatases alcalines à 6 unités Bodansky, calciurie à 195 mg et phosphaturie à 949 mg.

Le malade part dans le Midi sans aucun traitement pendant deux mois car il présente quelques troubles digestifs. A son retour, il reste asthénique, les fractures de côtes sont consolidées, les fissures fémorales sont inchangées, toujours bordées d'un liseré dense. Mais des perturbations biologiques annoncent la rechute puisque, le 5 septembre 1963, la calcémie est à 99 mg, la phosphorémie à 14 mg, les phosphatases alcalines à 11 unités Bodansky, la calciurie à 228 mg et la phosphaturie à 1236 mg. On reprend un traitement par la vitamine D à raison d'une injection de 15 mg par mois et ceci jusqu'au 30 janvier 1964 où la récidive est devenue clinique et radiologique.

Deuxième hospitalisation : le 30 janvier 1964. Jusque là, le malade avait toujours refusé un nouveau séjour à l'hôpital. La marche est toujours difficile et la canne est indispensable, la descente des escaliers est très lente, la pression du thorax est indolore. Il existe une limitation de l'abduction et de la rotation externe des deux hanches. Sur les radiographies, les fractures se sont consolidées mais on voit deux encoches symétriques sous les fissures antérieures entamant les deux corticales internes et il existe une fissure du 3e métatarsien gauche. Biologiquement, la calcémie est à 100 mg, la phosphorémie à 20 mg et la calciurie à 173 mg. L'étude cinétique au calcium 45 donne les résultats suivants :

- bilan :	calcium urinaire	:	173 mg
	calcium fécal	:	1160 mg
	calcium ingéré	:	1437 mg
	bilan	:	+ 104 mg
- étude cinétique :	pool calcique	:	10.380 mg
	turnover	:	1.933 mg
	calcium fécal endogène	:	172 mg
	accrétion	:	1.588 mg
	ostéolyse	:	1.484 mg
	absorption	:	449 mg
	pourcentage d'absorption:	:	30 %

Ce bilan est assez caractéristique de l'ostéomalacie avec un pool très élevé et un taux d'absorption assez faible.

Comme le malade a reçu beaucoup de vitamine D, on essaie un traitement de trois mois avec 2 gr. puis 1 gr.50 de calcium vingt jours par mois puis 1 gr. de phosphore acide qui sera poursuivi du 5 février 1964 au 30 avril 1964. La tolérance est bonne mais l'état clinique ne s'améliore pas. Les douleurs persistent aux hanches, les fissures récentes des fémurs sont plutôt plus apparentes.

Biologiquement, la calcémie est à 99 mg, la phosphorémie à 18 mg, les phosphatases alcalines à 13,5 unités Bodansky, la calciurie à 253 mg et la phosphaturie à 862 mg.

Le 30 avril 1964, une nouvelle exploration cinétique est pratiquée pour tester les effets du traitement phosphocalcique :

- bilan :	calcium urinaire	:	178 mg
	calcium fécal	:	1.190 mg
	calcium ingéré	:	2.396 mg
	bilan	:	+1.028 mg
- étude cinétique :	pool calcique	:	15.000 mg
	turnover	:	1.621 mg
	calcium fécal endogène	:	102 mg
	accrétion	:	1.341 mg
	ostéolyse	:	313 mg
	calcium absorbé	:	1.308 mg
	pourcentage d'absorption	:	54 %

Malgré le bilan très positif, on constate une augmentation du pool et une diminution du turnover ne traduisant sans doute pas une amélioration.

On reprend le traitement vitaminique, du 1er mai 1964 au 14 août 1964, à la dose de 45 mg de vitamine D trois jours chaque mois. La marche reste difficile, l'abduction des hanches limitée, les fissures sont identiques, l'asthénie est marquée, et, au cours des vacances, le malade n'a pu ni nager, ni se promener, ce qu'il avait fait l'année précédente.

On reprend alors un traitement intensif de vitamine D avec 45 mg puis 30 mg par jour pendant huit jours avec arrêt pendant 15 jours et reprise de 10 mg de vitamine D3 pendant tout le mois de septembre. Le malade a donc reçu 380 mg de vitamine D en six semaines. La tolérance est bonne, les vertèbres sont très blanches et le bassin très dense. Les fissures des fémurs sont entièrement consolidées, marquées par des plages hypercalcifiées. Les corticales fémorales restent grêles, 5 mm pour un diamètre de 30 mm, les corticales radiales et cubitales sont par contre normales. Biologiquement, la calcémie est à 91 mg, la phosphorémie à 18 mg, les phosphatases alcalines à 9,9 unités Bodansky, la calciurie à 403 mg avec des extrêmes de 68 à 1.180 mg. La phosphaturie est à 1.382 mg.

Du 1er octobre 1964 au 18 décembre 1964, le malade reçoit 5 mg de vitamine D3 par jour. L'état clinique est satisfaisant, le malade ne souffre plus, les hanches sont libres. Les fissures des fémurs sont consolidées, présentant les mêmes plages hypercalcifiées que précédemment. Les corticales fémorales restent minces. Biologiquement, la calcémie est à 102 mg, la phosphorémie à 18 mg, les phosphatases alcalines à 25 unités Bodansky, la calciurie à 350 mg et la phosphaturie à 2700 mg. On réduit le traitement à 5 mg de vitamine tous les deux jours (ce qui représente 100.000 unités par jour) puis à 150 gouttes de vitamine D (soit 60.000 unités) qui sera poursuivi jusqu'au 15 juillet 1965. La tolérance est bonne mais l'adjonction d'acide phosphorique en janvier entraîne des migraines sans hypercalcémie. Biologiquement, la calcémie est à 100 mg, la phosphorémie à 16 mg (avec un extrême à 10 mg), les phosphatases alcalines à 26 unités Bodansky, la calciurie à 472 mg et la phosphaturie à 1027 mg.

Le malade est de nouveau asthénique et présente, à partir du 15 juillet, une douleur du pied droit qui apparaît sur la radiographie comme liée à une encoche érodant la corticale du 2ème métatarsien droit, survenue malgré l'apport de 60.000 unités quotidiennes de vitamine D.

On entreprend alors un traitement par apport massif du phosphore du 23 septembre au 14 octobre 1965. On propose au malade du phosphore acide à la dose de 3,700 gr de phosphore par jour. Cette dose est mal tolérée entraînant des brûlures gastriques, des diarrhées mais la fissure du métatarsien apparaît consolidée le 14 octobre avec un cal volumineux sur un squelette ostéoporotique.

Le 14 octobre 1965, la calcémie est à 87 mg, la phosphorémie à 15,8 mg, les phosphatases alcalines à 10,8 unités Bodansky, la calciurie à 63 mg et la phosphaturie à 1211 mg.

Du 14 octobre 1965 au 14 janvier 1966, le malade reçoit du phosphore sous forme de phosphore neutre selon la formule de NAGANT (6 gr. de phosphate disodique et 2 gr. de phosphate monosodique). Les deux sels sont dissous chaque matin dans 400 cc d'eau. La solution est divisée en 6 doses absorbées toutes les 4 heures. La tolérance est excellente, le malade va bien, marche sans canne et sans difficulté, il ne souffre plus.

Biologiquement, le 12 novembre 1965, la calcémie est à 97 mg, la phosphorémie à 16,8 mg, la calciurie à 392 mg et la phosphaturie à 656 mg. Le 14 décembre 1965, la calcémie est à 99 mg, la phosphorémie à 33 mg, la calciurie à 191 mg et la phosphaturie à 280 mg. Le 14 janvier 1966, la calcémie est à 103 mg, la phosphorémie à 31,5 mg, la calciurie à 71 mg mg/oo et la phosphaturie à 1310 mg mg/oo . La chromatographie des acides aminés urinaires est normale. L'hydroxyprolinurie est à 28,6 mg mg/oo .

* * * *

Dans quelques cas, ces ostéomalacies vitamino-résistantes de l'adulte apparaissent comme un rachitisme vitamino-résistant de l'enfant non traité ou traité de façon insuffisante et, pour de SEZE, il s'agirait de forme modérée ou légère de rachitisme vitamino-résistant dont le retard de croissance et les déformations sont restés peu importants. LICHTWITZ pense "que des récidives sous forme d'ostéomalacie peuvent se produire lorsque les apports en calcium et phosphore sont insuffisants ou en cas de déperdition calcique (grossesse, lactation)" et pour DENT, l'évolution reprend souvent après quarante ans. Mais ces cas ne semblent pas représenter la majorité. Il existe sûrement des formes véritables de l'adulte qui peuvent être soit des rachitismes à révélation tardive ou très tardive, soit, comme le pensent de nombreux auteurs, une ostéomalacie d'apport insensible aux doses habituelles de vitamine D2. Notre malade n'avait pas eu de rachitisme pendant son enfance.

SYMPTOMES

L'ostéomalacie vitamino-résistante de l'adulte se caractérise par un certain nombre de particularités et nous reprendrons la description de LICHTWITZ et de SEZE qui insistent sur :

- le jeune âge relatif de ces malades;
- l'importance de tous les signes d'ostéomalacie avec asthénie profonde et, au maximum, tableau pseudo-myasthénique, voire même l'existence de paralysies en rapport avec une dyskaliémie, l'importance des troubles de la marche et la multiplicité des traits pseudo-fracturaires.

Ces différents caractères ont été retrouvés chez notre malade.

LE BILAN PHOSPHOCALCIQUE

Il existe une hypophosphorémie souvent considérable mais les taux de 3,3 mg trouvés par YOSHIKAWA sont tout à fait exceptionnels. Cette chute du phosphore sanguin définit la maladie. Elle s'accompagne souvent d'une élimination urinaire accrue du phosphore.

La calcémie et la calciurie sont, le plus souvent, normales, mais des chiffres abaissés sont parfois trouvés. Le calcium fécal est augmenté et il y

aurait, surtout, une excrétion fécale de calcium supérieure au calcium ingéré ou du moins égale.

Les épreuves dynamiques

Après injection intra-veineuse de calcium, il existe une augmentation de la calciurie, non constante d'ailleurs et surtout une diminution de l'excrétion phosphorée mais sans rebond le lendemain.

Après perfusion de phosphore intra-veineux, on note une diminution de la réabsorption tubulaire maximum du phosphore (TmP) soit immédiatement, soit après perfusion prolongée et NICHOLSON trouve toujours une élimination urinaire phosphorée supérieure à la charge filtrée.

L'administration de doses habituelles de vitamine D n'entraîne pas de modification ni de la calciurie, ni de la phosphorémie et il faut de très larges doses de vitamine D pour entraîner une élévation du calcium urinaire et du phosphore sanguin qui nes'élève que toujours lentement. Mais l'importance des doses fortes est diversement appréciée et les taux sont variables.

Le syndrome urinaire

Il est caractérisé par des signes négatifs.

Il n'existe aucun trouble tubulaire : pas de glycosurie, pas de trouble de l'ammoniogénèse ou de l'acidogénèse, pas de polyurie, pas d'hyperaminoacidurie bien que DENT trouve parfois un taux anormal de glycoColle et que ROSE note une excrétion élevée de glycine. KLEIN et CURTISS signalent chez l'enfant une hydroxyprolinurie élevée mais il ne semble pas que cette constatation ait été faite chez l'adulte; dans notre observation le taux de l'hydroxyproline urinaire est de 28,6 mg %/oo.

Il n'existe pas non plus de troubles glomérulaires, pas d'albuminurie, les clearances sont normales.

PHYSIO-PATHOLOGIE DU DIABETE PHOSPHORE

L'affection est une maladie héréditaire, se transmettant comme une tare dominante, atteignant les deux sexes. Mais BURNETT et DENT, en étudiant 24 familles de 70 malades atteints de rachitisme vitamino-résistant, constatent l'absence de transmission de mâle à mâle et expliquent la plus grande fréquence chez la femme par une anomalie de l'un ou l'autre chromosome X qui peut être inactivé. GRAHAM et WINTERS trouvent un phosphore sanguin bas sans ostéomalacie dans plusieurs membres d'une même famille.

ALBRIGHT propose comme défaut de base dans le diabète phosphoré une malabsorption du calcium par l'intestin grêle due à une résistance primaire à la vitamine D. La déficience calcique qui en résulterait entraîne un hyperfonctionnement parathyroïdien secondaire, maintenant la calcémie à un taux normal et, par son action sur la réabsorption tubulaire du phosphore, entraîne une hyper-

phosphaturie, donc une hypophosphorémie avec diminution du produit calcium-phosphore et ostéomalacie.

Cette hypothèse est attrayante mais, comme le remarque FRAME, peu de cas rapportés sont des exemples acceptables d'hyperparathyroïdisme secondaire.

Pour LAFERTY, l'existence d'un haut calcium fécal, l'hyperplasie des glandes parathyroïdes, l'impossibilité pour le calcium de s'élever après extrait parathyroïdien exogène et la clearance élevée du phosphore sont le résultat d'une malabsorption calcique. Le haut degré de résorption osseuse et la diminution de la réabsorption rénale du phosphore sous perfusion de calcium sont en faveur de cette théorie avec hyperparathyroïdisme secondaire et cet auteur explique l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium sous perfusion calcique par action de masse.

Avec l'étude au calcium 45, LAFERTY trouve une accrétion osseuse de 2,5 à 5 fois le taux normal. FRASER trouve des résultats analogues de même que MELTZER par étude avec le strontium 85; et c'est par l'intermédiaire de cet hyperparathyroïdisme que ces auteurs expliquent l'élévation du turnover comme cela se rencontre dans l'hyperparathyroïdie primaire.

Mais BAUER, avec le phosphore 32, trouve des taux d'accrétion normaux et pense que l'absorption du calcium dans l'ostéomalacie vitamino-résistante varie d'un malade à l'autre; FIELD et REISS, après perfusion de calcium, ne notent pas d'augmentation du TRP. Si l'hyperparathyroïdisme était le facteur déclenchant le diabète phosphoré devrait guérir par les seules perfusions de calcium.

§

DENT, par analogie avec les autres désordres tubulaires, suggère que dans l'ostéomalacie vitamino-résistante, il y a un défaut tubulaire intrinsèque dans le transport du phosphore. Cette fuite rénale entraîne une hypophosphorémie, une diminution du produit calcium-phosphore, une déminéralisation et excès de tissu ostéoïde.

Dans ce schéma, les parathyroïdes n'interviennent pas et l'absence d'hyperplasie parathyroïdienne, l'absence de résorption osseuse et surtout les phosphatases alcalines normales sont en accord avec ce mécanisme.

De nombreux travaux sont venus confirmer cette hypothèse et, notamment, ceux de FIELD et REISS (1940), de KLEIN et GOW (1953), de RUPP et SWOBODA (1954) de SEGAR, IBER et KYLE (1956), de WINTERS (1958), de JACKSON, DOWLE et LINDER (1958), de WILLIAMS, WINTERS et BURNETT (1960) qui ont montré une réduction de la réabsorption maxima du phosphore sous perfusion intra-veineuse de phosphore. Ce trouble pourrait être expliqué par un mécanisme anormal, non pas qualitativement mais quantitativement.

Il semble que les variations du calcium soient mieux expliquées sur la base d'un défaut tubulaire d'autant que l'absorption calcique semble dépendre de la minéralisation de l'os donc de la demande en calcium par l'os par un mécanisme feed-back.

§

Une troisième théorie faisant intervenir un trouble osseux primaire a été avancée par ENGFELDT, qui décrit un schéma irrégulier, peu différent de celui de la maladie de PAGET, et FROST pense à un trouble du métabolisme des ostéocytes. Les expériences de FRAME et SMITH avec la tétracycline marquée sembleraient confirmer ces données.

Mais ce défaut du squelette ne peut, à lui seul, expliquer l'hypophosphorémie et la calciurie basse. Le fait que l'injection de calcium ne modifie pas la calciurie malgré la présence de larges bordures ostéoïdes laisse penser que le tissu ostéoïde fixe mal le calcium endogène. La perte de la propriété de fixation est due à une insuffisance de concentration du sang en phosphore, ce que prouve la réaction hypercalciurique après charge en phosphore et la fixation osseuse calcique quand le taux du phosphore est voisin de la normale.

III - LES DIABETES PHOSPHO-GLUCO-AMINES

Le diabète phospho-gluco-aminé ou syndrome de TONI-DEBRE-FANCONI est une affection rare de l'enfance qui apparaît comme primitive par atrophie du tube proximal ou secondaire à une cystinose (LIGNAC - 1924 - à qui l'on doit cette description) ou s'intégrant dans un complexe malformatif ou dystrophique. Chez l'adulte, cette affection est encore plus exceptionnelle - tout au moins dans la mesure où il ne s'agit pas d'un diabète phospho-gluco-aminé de l'enfant vu à l'âge adulte.

En 1957, WALLIS et ENGLE rapportent 18 cas publiés dans la littérature. Mais 9 malades seulement présentaient la triple anomalie qui définit ce syndrome.

En 1961, BEN-ISHAY, DREYFUSS et ULLMAN décrivent un nouveau cas avec fractures multiples, glycosurie, aminoacidurie et hypophosphorémie à 24,2 mg. Il existe une protéinurie et une hypouricémie.

GOTHONI, en 1961, rapporte l'observation d'un homme de 59 ans présentant un syndrome de FANCONI (phosphorémie : 50 % en dessous de la normale, glycosurie à 1-3 gr °/oo et aminoacidurie à 2,2 gr/24 heures) avec ostéomalacie confirmée par biopsie osseuse. L'amélioration n'a été obtenue que par adjonction à la thérapeutique classique de 2 gr. de lactate de strontium.

En 1962, STANBURY et LUMB (cités par WILSON) rapportent quatre nouveaux cas. La même année KUHLENCORDT décrit deux nouvelles observations dont l'une est associée à une acidose tubulaire.

En 1963, WILSON et YENDT publient deux nouvelles observations d'ostéomalacie au cours d'un syndrome de FANCONI guéries sans utilisation de vitamine D. Ces deux malades présentaient un syndrome de FANCONI typique et une ostéomalacie affirmée par des fissures dans un cas, des fractures de côtes et une biopsie dans l'autre cas. Dans ces deux observations, il existait des calculs rénaux et, dans un cas, une néphrocalcinose et la guérison a été obtenue, les deux fois, avec seulement une solution phosphorée.

HAAS, CANARY, KYLE, MEYER et SCHAAF, en 1963, rapportent deux syndromes de FANCONI, avec bordures ostéoïdes à la biopsie. La calcémie est à 100 mg, la phosphorémie à 18,5 mg, les phosphatases alcalines sont à 14,5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures est à 124 mg et l'administration de calcium montre une rétention de 77 % (différence de la calciurie avant et après).

La même année, BORDIER, HIOCO, MIRAVET et de SEZE publient deux observations. Il s'agit de deux malades de 63 et 73 ans qui présentent une ostéomalacie avec fissures osseuses et bordures ostéoïdes à la biopsie et un syndrome de FANCONI. La calcémie est à 92 mg, la phosphorémie à 15,5 mg, les phosphatases alcalines à 4,3 unités, la calciurie de 24 heures à 544 mg et la phosphaturie à 723 mg. Le taux de réabsorption du phosphore à 75 % et la clearance du phosphore est de 30 ml/mn. La glycosurie est retrouvée dans les deux cas, mais seulement un malade présentait une amino-acidurie. Dans un cas, biopsie rénale: "au niveau du tube proximal, la membrane basale est stratifiée, épaissie, les franges basilaires sont dilatées et kystiques. La lumière tubulaire est encombrée de cellules dilatées dont les mitochondries sont en paquet et leurs crêtes détruites."

En 1964, AUFRANC, JONES et HARRIS rapportent l'observation d'une malade de petite taille qui présente une glycosurie légère, une aminoacidurie généralisée et une phosphorémie à 18 ng. L'ostéomalacie est confirmée par la découverte de bordures ostéoïdes.

Le syndrome de FANCONI peut résulter d'une anomalie héréditaire révélée à l'âge adulte ou d'une altération acquise du rein.

Il peut s'agir d'une atteinte rénale par un métal lourd, cadmium (NICAUD et LAFITTE), uranium (ROTHSTEIN et BERKE), bismuth (RAVAULT, RACOUCHOT), mercure, plomb (WILSON et DENT), une intoxication à la vitamine D (VAN CREVELD), l'administration de tétracycline périmée (GROSS). Cette atteinte rénale peut être secondaire à une maladie plus générale telle que myélome multiple, nous y reviendrons, maladie de WILSON (COOPER).

Pour LICHTWITZ, il pourrait s'agir d'un trouble endogène lié à des perturbations des métabolismes glucidique, protidique et lipidique.

SYMPTOMES

Le syndrome clinique et radiologique ne diffère pas de celui que nous avons décrit plus haut - mais on peut noter parfois l'existence de polydypsie, de polyurie, d'anorexie, de vomissements, de troubles du transit à type de constipation et diarrhée et parfois des troubles du caractère avec instabilité.

C'est le syndrome biologique qui caractérise l'affection.

La calcémie est normale de même que la calciurie. Les phosphatases alcalines sont élevées mais peuvent être normales (ANDERSON) sans que la raison en soit connue.

Surtout, il existe un triple diabète rénal :

a) diabète phosphoré

avec phosphaturie élevée pouvant dépasser le gramme et parfois responsable de l'aspect trouble des urines; hypophosphorémie très marquée qui serait toujours, pour LICHTWITZ, inférieure à 20 mg. Mais il faut tenir compte dans ce dosage des variations journalières du phosphore sanguin. La clearance du phosphore est élevée et le rapport phosphaturie-phosphorémie toujours augmenté. La capacité maximum de réabsorption du phosphore ou TmP est abaissée.

b) diabète glucosé

avec glycosurie sans hyperglycémie. La courbe d'hyperglycémie provoquée est parfois de type paradiabétique ou souvent normale. La capacité maximum de réabsorption du glucose ou TmG est nettement diminuée de même que le rapport TmG/filtration glomérulaire. L'existence de traces d'acétone est parfois notée.

c) diabète aminé

caractérisé par une hyperaminoacidurie généralisée. L'excrétion des amino-acides est augmentée de façon quantitative de 550 à 2500 mg par 24 heures dosée par l'azote alpha-aminé urinaire et qualitatif comme le montre l'étude de la chromatographie. Mais il ne semble pas exister une élévation anormale de la cystine. Cette hyperaminoacidurie s'inscrit parfois dans le cadre d'une hyperorganoacidurie. Dans le sang le taux des amino-acides est le plus souvent normal.

L'abondance de ces éléments excrétés explique la polyurie et la forte densité des urines qui sont le plus souvent neutres ou alcalines.

De plus, on peut trouver :

- une acidose généralement discrète avec parfois hypokaliémie pouvant expliquer l'asthénie intense de ces malades et hyperchlorémie. Si cette acidose est parfois évidente avec chute du pH plasmatique, elle ne peut se démasquer que par l'épreuve d'acidification.
- une diminution de l'acide urique sanguin qui serait peu fréquente pour BEN-ISLAY.
- une atteinte glomérulaire discrète et souvent tout se limite à une protéinurie discrète. Les clearances de l'urée et l'inuline sont normales. Ce n'est qu'au stade terminal que peut apparaître l'azotémie.
- une néphrocalcinose : déjà notée par ANDERSON, en 1952, WILSON en rapporte deux observations.
- enfin, il n'est pas exceptionnel d'observer un diabète insipide néphrogénique pitressino-résistant.

Les épreuves dynamiques

Après perfusion de calcium, KYLE note une diminution de la phosphaturie le jour de la perfusion sans rebond le lendemain. NORDIN et FRASER trouvent une excrétion de calcium urinaire de 27 à 55 % de la dose injectée et BEN-ISHAY 18%. Après calcium per os, la calcémie s'élève temporairement. Après privation de phosphore, la phosphaturie diminue peu mais l'acidose risque d'interférer en augmentant la phosphaturie et gêner l'appréciation des résultats. Après perfusion de phosphore, SIROTA et HAMERMAN trouvent une augmentation du phosphore excrété sur le phosphore filtré. L'administration d'extrait parathyroïdien exogène (200 unités par jour) donne une réponse normale.

Après administration de vitamine D₂, LICHTWITZ oppose deux types de réponses qui permettent de distinguer les formes rénales pures et celles où il existe une insensibilité de la muqueuse intestinale à la vitamine D. En cas de formes rénales pures, majoration importante de la calciurie sous 30 mg de calciférol, donc réponse de type ostéoporotique. En cas de formes réno-intestinales, la calciurie ne s'élève qu'après de hautes doses de vitamine D₂ et trois réponses sont possibles : réponse rapide quand la calciurie s'élève après 60 à 90 mg de vitamine D₂; réponse tardive où l'augmentation de la calciurie ne se fait qu'avec des doses comprises entre 90 et 300 mg; réponse nulle où la calciurie ne se modifie qu'avec des doses quotidiennes de 30 mg de calciférol. La phosphorémie ne s'élève que très progressivement avec de fortes doses et le rapport phosphaturie/phosphorémie reste longtemps inchangé.

Mais, à côté de ces formes complètes de syndrome de FANCONI, des aspects incomplets de la maladie ont été rapportés et ce sont peut-être les plus fréquents chez l'adulte.

a) le diabète phospho-glucosé

La première observation française semble être celle de MAY, BLOCH-MICHEL et SIBERTIN-BLANC publiée en 1946. Il s'agissait d'une femme de 21 ans de petite taille avec déformités osseuses de type rachitique qui présentait un phosphore sanguin à 24 mg et un diabète bénin. C'est à cette occasion que le terme de "syndrome de FANCONI de l'adulte" a été employé pour la première fois.

En 1955 et 1958, LIEVRE et BLOCH-MICHEL rapportent l'observation d'une malade qui présentait des douleurs diffuses avec diminution de la force musculaire et impotence marquée. Sur les radiographies, il existait des images de pseudo-fractures et une déminéralisation. Biologiquement, glycosurie entre 6 et 25 gr. sans hyperglycémie, la phosphorémie est très basse. Le calcium sanguin et urinaire est normal, les phosphatases alcalines sont élevées. De plus, tendance à la diminution de la réserve alcaline sans modification urinaire de l'élimination de l'ammoniaque.

En 1962, LOYAU décrit un nouveau cas avec douleurs vertébrales, décalcification et fissures de MILKMAN. Quelques ostéoblastes à la biopsie. Il existe une glycosurie avec aplatissement de la courbe d'hyperglycémie, hypophosphorémie à 13-18 mg avec rapport phosphaturie/phosphorémie supérieur à 20. La calcémie et les phosphatases alcalines sont normales. La calciurie est normale et ne se modifie pas après vitamine D. Il n'a pas été pratiqué de chromatographie

urinaire mais le taux normal des acides alpha-aminés permet à cet auteur d'éliminer presque sûrement un trouble de la réabsorption des acides aminés.

La même année, KUHLENCORDT fait état d'une nouvelle observation.

En 1965, GLANVILLE et BLOOM publient l'observation d'un homme de 38 ans chez qui apparaît progressivement une impotence marquée avec réduction de la taille de 7,6 cm. Il existe une cyphose dorsale marquée. Sur les radiographies osseuses, nombreuses pseudo-fractures. Biologiquement, la calcémie est à 96 mg, avec calcium ionisé à 59 mg, la phosphorémie est à 18 mg et les phosphatases alcalines à 48 unités Bodansky. Dans les urines : urée à 15 gr.°/oo avec clearance entre 110 et 139; glycosurie à 10 gr. avec TmG à 169 mg/mn. La clearance à l'acide para-amino-hippurique est à 449 ml. Après perfusion de chlorure d'ammonium, le pH est à 5,1. La chromatographie des acides aminés urinaires montre une légère augmentation de la glycine. Le test d'absorption à la vitamine D montre un taux de 118 unités internationales 4 heures après ingestion de 350.000 unités. Le malade est traité par l'AT 10. Sous traitement, amélioration des signes radiologiques avec apparition de constipation et élévation de la calcémie. Malgré l'arrêt du traitement, la calciurie reste à 630 mg, le calcium fécal à 650 mg, la calcémie à 110 mg et la phosphorémie à 2 mg. L'exploration des parathyroïdes montre deux adénomes dont l'ablation entraîne la guérison avec normalisation des signes biologiques.

Rappelons que, dans les 18 cas d'ENGLE et WALLIS, il existait 6 observations correspondant à cette association dont le malade initial de MILKMAN. Mais l'amino-acidurie n'avait peut-être pas toujours été recherchée et les techniques étaient sensiblement différentes de celles d'aujourd'hui.

Du point de vue symptomatique, LIEVRE et BLOCH-MICHEL insistent sur : l'asthénie et l'impotence marquée; l'aspect radiologique particulier à type "d'ostéoporose feuilletée avec ombres trabéculaires séparées les unes des autres par des espaces clairs", mais les pseudo-fractures de MILKMAN affirment l'ostéomalacie bien que la biopsie osseuse montre des bordures ostéoides peu abondantes et, dans l'observation de LIEVRE, les bordures étaient absentes; et enfin sur les modifications acido-basiques du sang.

b) le diabète phospho-aminé semble assez exceptionnel.

c) le diabète gluco-aminé est rare.

SERINGUE, AMIEL et LELUC rapportent, en 1957, trois observations dont 2 concernant des enfants de 4 ans et une adulte de 47 ans, mère d'un de ces enfants. Cette malade présente une glycosurie avec glycémie entre 0,77 et 1,48 gr/l avec aminoacidurie. Phosphorémie normale mais pas de signes osseux.

d) Quant au diabète phosphoré sans aminoacidurie, ni glycosurie, il est bien difficile de le séparer de l'ostéomalacie vitamino-résistante et c'est, dans ces cas, que l'on évoquerait un trouble de la réabsorption tubulaire du phosphore sans trouble de l'absorption intestinale.

e) Enfin, ces diabètes phospho-gluco-aminés peuvent s'associer à une acidose tubulaire ou à une atteinte glomérulaire.

MECANISME PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Dans de nombreux cas, on retrouve dans les antécédents des anomalies rénales ou osseuses. La malade décrite par LINDER (1949) avait une soeur qui présentait un syndrome de FANCONI. DENT et HARRIS retrouvent, chez trois parents de leur malade un syndrome de FANCONI et BEN-ISHAY en étudiant 15 membres de la famille de son malade note l'existence dans neuf cas d'aminocidurie, dans trois cas une glycosurie et une diminution de l'acide urique dans cinq cas. Cet auteur, en 1961, ne cite que deux observations où la nature congénitale a été prouvée chez l'adulte. Pour STOWERS, il s'agirait d'une simple transmission héréditaire alors que DENT pense qu'il s'agit d'une transmission par gène récessif.

La discussion physio-pathologique est plus simple que pour le diabète phosphoré car il semble que le trouble primaire soit rénal. Cependant, DAVIES pense que le trouble initial peut être intestinal et cet auteur admet que la perte du phosphore fécal prime l'augmentation de l'excrétion urinaire. Cette perte serait due à une diminution de l'absorption intestinale ou à une augmentation de la réexcrétion et serait corrigée par la vitamine D. BICKEL confirme ces données en les nuancant et pense que le trouble intestinal serait au moins additionnel.

Il faut mettre à part les cas où le syndrome de FANCONI dépend d'une étiologie précise où l'on peut discuter le rôle rénal ou osseux de substance chimique et le rôle des protéines dégradées en quantité anormale (ZOLLINGER) en cas de maladies telles que le myélome ou la maladie de WILSON où intervient peut-être la pénicillamine. Cette action toxique propre est étayée par les travaux de HARRISON et HARRISON qui, par injection d'acide malique intra-péritonéal chez le rat, provoquent des lésions du tube proximal.

Mais la majorité des auteurs pense à un trouble rénal autonome. La perte du phosphore, du glucose et des acides aminés serait en rapport avec un trouble de la réabsorption de ces substances. MUDGE, en 1958, a discuté le rôle d'un trouble généralisé dans les fonctions tubulaires et envisage deux hypothèses: - soit un défaut "des néphrons population" et l'hétérogénéité des néphroses expliquerait cette élimination exagérée non pas par un trouble qualificatif mais quantitatif, - soit un trouble "dans la cinétique des réactions de transport" c'est-à-dire que le taux maximum de transport tubulaire ne serait jamais atteint.

Pour l'hyperaminoacidurie, certains auteurs ont pensé à un trouble généralisé des amino-acides mais l'absence d'acido-acidémie est contre cette théorie à moins que ce trouble se localise au niveau des cellules tubulaires rénales, ce qui semble assez illogique. Cette hyperaminoacidurie serait, pour HENNEMAN, responsable de la précipitation des calculs.

Ainsi, théorie rénale pure. Des arguments anatomiques et histochimiques sont venus appuyer cette conception. CLAY, DARMADY et HAWKINS puis WORTHEN par microdissection du néphron, ont montré l'existence d'une atrophie du tube proximal qui est allongé et rétréci "en col de cygne" avec aspect tuméfié des cellules de l'épithélium tissulaire. Ces lésions ont été retrouvées par BORDIER et WILSON. Parallèlement, deux groupes de chercheurs, COOKE, BARCLAY, GOVAN et NAGLEY d'une part et STOWERS et DENT d'autre part ont montré par des techniques

histo-pathologiques l'absence de phosphatases alcalines dans le tube proximal mais cette absence n'est pas spécifique car elle peut se rencontrer dans les maladies où existe une dégénérescence des tubules. Plus récemment, en 1960, POLLAK montre l'absence dans les cellules tubulaires de lactico-déshydrogénase.

Quant à l'existence d'acidose dans le syndrome de FANCONI, elle serait, pour BLOOMER, de mécanisme assez peu différent de celle observée dans le syndrome de BUTLER-ALBRIGHT. Il y aurait, pour cet auteur, un trouble dans la cinétique de l'excrétion des ions H^+ , c'est-à-dire une limite dans la possibilité de sécrétions de ces ions devant une augmentation de gradient beaucoup plus que d'une limitation dans le degré de la sécrétion. Cette diminution de sécrétion des ions H^+ s'accompagnerait d'une chute du potassium sanguin. WRONG et DAVIES expliquent l'acidose de FANCONI par trois mécanismes : excrétion réduite d'ammoniaque, impossibilité d'excrétion d'urines fortement acides et excrétion augmentée d'anions organiques.

En somme, au cours des diabètes phosphorés purs ou plus complexes, l'ostéomalacie est une complication classique mais dont la fréquence ne doit pas être exagérée. Elle semble due à un trouble tubulaire primitif ou à une mauvaise absorption intestinale calcique dont les modifications phosphorées s'expliqueraient par la réponse parathyroïdienne.

IV - LE DIABETE CALCIQUE

Si, dès 1930, GARGILL rapporte une ostéomalacie associée à une hypercalciurie, FLOCKS note, en 1940, l'association de lithiase rénale et de calciurie élevée, c'est à ALBRIGHT, HENNEMAN, BENEDICT et FORBES que l'on doit la description de la maladie sous le nom d'hypercalciurie idiopathique. Depuis, de nombreux auteurs décrivent des cas similaires.

Le diabète calcique est une affection peu fréquente apparaissant le plus souvent chez l'homme jeune. L'association avec une ostéomalacie est une éventualité tout à fait rare. JESSERER, cité par KLOTZ, a rapporté 10 cas de néphrolithiase avec ostéomalacie due à une hypercalciurie idiopathique. Dans sa monographie, cet auteur ne donne les détails que d'une observation avec bordures ostéoïdes à la biopsie, sans fissures osseuses.

KLOTZ, sur 28 malades présentant une hypercalciurie idiopathique, rapporte six ostéomalacies. En fait, une seule observation paraît devoir être retenue comme ostéomalacie car il existe des fissures de MILKMAN et une bordure ostéoïde; encore faut-il noter que la chromatographie des acides aminés urinaires montre une élimination sub-normale. Dans trois observations, il n'existe qu'une décalcification et on ne possède aucun renseignement sur les deux autres.

LICHTWITZ et de SEZE, en 1963, ne rapportent qu'un cas, déjà publié en 1961, de cette association chez une malade qui présentait une décalcification de type ostéomalacique.

SYMPTOMES

Le syndrome clinique du diabète calcique a été très bien étudié par KLOTZ et LICHTWITZ et, avec ces auteurs, on peut décrire :

- des signes rénaux avec dysurie pouvant s'accompagner d'urines épaisses et blanches et lithiase urinaire faite de calculs de phosphates de chaux avec au maximum néphrocalcinose;
- des signes nerveux avec asthénie marquée survenant sans cause apparente associée à une anxiété modifiant souvent de façon importante le comportement de ces malades;
- des signes endocriniens, cataracte et parfois tétanie, signalée semble-t-il pour la première fois par KLOTZ.

L'ostéomalacie présente ses caractères habituels avec peut-être l'existence de lombalgies plus intenses.

SIGNES BIOLOGIQUES

Un signe caractérise l'affection, c'est l'hypercalciurie qui oscille entre 300 et 500 mg/24 heures. La calcémie est normale, la phosphorémie parfois normale mais souvent abaissée, la phosphaturie volontiers élevée, tandis que les phosphatases alcalines sont à des taux normaux. Les explorations au calcium 45 montrent un pool et un turnover diminués mais les résultats sont discordants dans l'étude de l'absorption intestinale. Pour LICHTWITZ, il existe toujours une augmentation de l'absorption intestinale du calcium alors que, pour KLOTZ, l'absorption est normale et "l'augmentation de l'absorption intestinale dans une observation sur quatre ne prouve pas que cette augmentation soit le fait primitif."

LE MECANISME PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Il existe deux possibilités :

- a) L'hypercalciurie idiopathique résulte d'un déficit tubulo-rénal de la réabsorption calcique; l'hyperabsorption intestinale du calcium étant un phénomène compensateur généralement suffisant pour que le bilan calcique soit équilibré, exceptionnellement insuffisant au point d'entraîner à la longue une ostéomalacie.

Quant au trouble rénal, il est mal connu. EPSTEIN pense que la réabsorption du calcium peut se faire de la même façon que celle du sodium par un mécanisme d'échange à contre-courant, suivant la conception de WIRZ au niveau de la médullaire et que l'atteinte de celle-ci est responsable de la maladie.

b) L'hypercalciurie idiopathique résulte d'une hyperabsorption intestinale du calcium, le diabète rénal calcique étant le phénomène compensateur, mais ceci explique mal la persistance d'une calciurie relativement élevée avec un régime hypocalcique ou après ingestion de phytate de soude.

HENNEMAN, BENEDICT, FORBES et DUDLEY considèrent que l'hypercalciurie reflèterait plus un trouble général du métabolisme du calcium qu'un trouble isolé de son élimination urinaire et, pour LICHTWITZ, le diabète calcique est l'expression d'une double maladie : l'une intestinale d'hyperabsorption du calcium, l'autre rénale de réduction de sa réabsorption tubulaire et cet auteur refuse le nom de diabète calcique aux cas qui ne comportent pas cette double potentialité.

La théorie opposée fait du diabète calcique une maladie essentiellement rénale et, si certains auteurs accordent une valeur à l'infection urinaire, KLOTZ pense qu'il s'agit d'un phénomène tubulaire de nature enzymatique. L'origine génétique est posée par la constatation de cas familiaux observés chez l'enfant.

En somme, au cours du diabète calcique, l'ostéomalacie est tout à fait exceptionnelle.

Du diabète calcique, nous rapprocherons les OSTEOMALACIES DES LITHIASES NORMO-CALCIURIQUES.

En 1962, THOMAS, ROUJEAU et ABOULKER rapportent l'étude de 37 lithiasiques dont 17 sont normo-calciuriques. L'ostéomalacie est affirmée par l'existence de bordures ostéoïdes. Ces auteurs trouvent :

a) sur 33 cas de lithiasie calcique, 8 cas d'ostéomalacie pure (3 fois modérée et 5 fois intense) et 18 cas où s'associent porose et malacie, soit donc un total d'ostéomalacie dans 79 % alors que l'ostéoporose n'est retrouvée que dans 67 %, plus d'une fois sur deux les lésions coexistent. De plus, ils notent l'absence complète de réactions ostéoclastiques. Ces lésions, déjà fréquentes chez le lithiasique jeune, deviendraient constantes chez le sujet âgé. La nature chimique du calcul (oxalique, phosphatique ou mixte) ne semble pas intervenir. Si l'ostéomalacie est plus fréquente cependant dans les formes hypercalciuriques que dans les formes normo-calciuriques, par contre il semblerait que l'intensité de l'ostéomalacie soit plus forte dans ces formes normocalciuriques. Le calcium 45 montre une absorption intestinale très forte de l'ordre de 65 %, un pool calcique abaissé et un bilan osseux assez fréquemment négatif.

b) Sur 4 cas de lithiasie urique, l'ostéomalacie existe dans tous les cas, très intense trois fois.

MECANISME PHYSIO-PATHOLOGIQUE

L'insuffisance rénale, si elle existe, peut en être responsable mais tous les malades d'ABOULKER ne présentaient aucun signe d'insuffisance rénale. L'étude au calcium 45 permet de penser qu'il s'agit d'une variété d'ostéomalacie dite d'apport; quant à la diminution du pool, elle reste mystérieuse.

CHAPITRE VI

LES OSTEOMALACIES "LIMITES"

Hors le cadre de notre définition, le diagnostic d'ostéomalacie doit-il être rejeté ?

La confusion, dans les nombreux cas publiés, comme nous l'avons vu en dépouillant quelques observations françaises et étrangères, réside dans le fait que le terme d'ostéomalacie est souvent employé sans critère véritable.

Cependant, il est probable qu'il existe des états frontières ou "limites" de l'ostéomalacie, ne serait-ce que certaines formes de début. En effet, bien souvent, devant des douleurs osseuses et, à plus forte raison devant une "décalcification" radiologique, une thérapeutique vitaminique est prescrite qui risque, alors, de masquer les signes biologiques, radiologiques et même anatomiques caractéristiques.

Il semble que, dans ce groupe nosologique, on puisse individualiser trois variétés :

- l'ostéoporo-malacie caractérisée par l'association de bordures ostéoides à une ostéoporose "banale". C'est un groupe, sans doute, très fréquent.
- les formes biologiques caractérisées par une baisse du produit phosphocalcique, une hypocalciurie, une rétention calcique après administration de calcium, une absence de modification de la calciurie après vitamine D et surtout une étude isotopique évocatrice. Nous exigeons l'existence d'au moins deux de ces signes pour évoquer l'ostéomalacie.
- le syndrome de MILKMAN, enfin, caractérisé par ses images radiologiques.

I - L'OSTEOPORO-MALACIE

Théoriquement, l'ostéoporose et l'ostéomalacie sont deux maladies diamétralement opposées : la rareté des travées osseuses normalement calcifiées définit l'ostéoporose alors que l'ostéomalacie est caractérisée par la présence d'ostéoblastes et surtout d'un tissu ostéοide non minéralisé. Cette opposition est donc, en fait, histologique. Un os pauvre en travées osseuses peut très bien, à un moment donné, manquer de sels minéraux et, au cours de l'ostéomalacie, nous l'avons dit, il n'est pas rare de rencontrer des signes histologiques d'ostéoporose. Cette absence de critère absolu, même histologique, explique que certains auteurs assimilent ostéoporose et ostéomalacie et n'en font qu'une même maladie.

Il est bien difficile de se faire une idée exacte de la fréquence de l'ostéoporο-malacie; si les auteurs publient encore leurs observations d'ostéomalacie, il n'en est plus de même pour les ostéoporoses, même si la biopsie osseuse révèle quelques bordures ostéοides.

Nous citerons deux statistiques de LICHTWITZ. En 1962, avec de SEZE dans leur revue de 60 ostéomalacies, il rapporte 6 cas caractérisés biologiquement par une calcémie à 88 mg, une phosphorémie à 26 mg, un produit calcium-phosphore à 2330, une calciurie à 70 mg et des phosphatases alcalines à 6,3 unités Bodansky; la phosphaturie est à 498 mg et le rapport phosphore urinaire sur phosphore sanguin est à 48; après injection de 30 mg de vitamine D, la calciurie est à 89 mg et l'injection calcique, étudiée dans 5 cas, montre une rétention de 15 %. Avec PARLIER, sur 200 malades atteints de décalcification, il trouve 25 fois une ostéoporο-malacie soit dans 12 %. Les résultats des dosages biologiques sont sensiblement analogues aux précédents.

Nous rapportons 5 observations d'ostéoporο-malacie.

Obs. 19 - (N° 236) - Mme C... Cécile, 79 ans, est hospitalisée le 7 juin 1961 pour des lombalgies avec irradiation sciatique.

Résumé : Femme de 79 ans présentant une ostéoporο-malacie sénile. Déminéralisation diffuse sans fissures osseuses. La calcémie est à 88 mg, la phosphorémie à 38 mg, le produit calcium-phosphore à 3344 et la calciurie à 65 mg. Chute de la calciurie après vitamine D. Bordures ostéοides. Absence d'HCl libre. Amélioration par le stérogyl. Décès par épisode intercurrent et la vérification montre une ostéoporοse associée.

Antécédents : Algies cervico-brachiales droites en 1958 que l'on rattache à une arthrose cervicale et qui disparaissent après radiothérapie sur la colonne cervicale. En 1960, aggravation des troubles dyspeptiques antérieurs, à type de flatulence post-prandiale et de douleurs sous-costales droites accompagnées d'anorexie et d'amaigrissement. A cette époque, il existe un discret sub-ictère conjonctival.

L'hospitalisation (7.6.1961) est motivée par l'existence de lombalgies avec irradiations sciatiques droite et gauche.

L'examen clinique montre : une raideur vertébrale lombaire nette dans les mouvements de flexion et de latéralité; un lasège bilatéral à 35° puis à 50°, une discrète amyotrophie de la cuisse droite; une cyphose dorsale très marquée, une douleur à l'abduction et l'adduction des deux hanches et à la pression des côtes. Le reste de l'examen est négatif, mis à part, une douleur sous-costale droite au point de MURPHY. Rien au coeur, la tension artérielle est à 19/11.

Les radiographies osseuses montrent une décalcification intense au niveau du bassin, de la colonne lombaire et dorsale avec nombreux tassements vertébraux. Il n'existe aucune fissure de MILKMAN. Cette décalcification avait déjà été notée en 1960 lors d'un examen radiographique motivé par des dorsalgies.

Le bilan phosphocalcique : la calcémie est à 88 mg, la phosphorémie à 38 mg, le produit calcium-phosphore à 3344, la calciurie de 24 heures à 65 mg et la phosphaturie à 368 mg. Après 30 mg de vitamine D, la calciurie descend à 38 mg et la phosphaturie est à 440 mg.

Une biopsie osseuse est faite le 7/8/1961 - Examen 6235 - Dr. TOMMASI

"Fragments très altérés par le traumatisme de la biopsie comportant un mélange musculo-adipeux et de lamelles osseuses; ces dernières semblent de volume normal mais comportent une bordure ostéode souvent importante : leur aspect est en faveur d'une ostéomalacie".

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 3.950.000, GB = 13.000, Hb = 94 %, vgl = 1,10, Rf = 62, PE = 2, L = 12, MM = 22, M = 2. Protéines à 73 g/l, sérine = 41,5, globuline = 31,5 avec rapport s/g à 1,31. Urée sanguine : 0,30 g/l. Clearance de l'urée : maxima à 55,8 et minima à 37. Albuminurie : 0,30 g/l. Tests hépatiques : Mac Lagan : 2,7 - Flocculation /24 heures : + - Rouge colloïdal : ++. Fer sérique à 80 microgrammes/100 ml, IBC à 320 microgrammes/100 ml avec coefficient de saturation à 25 %.

Chimisme gastrique	Acidité libre	Acidité totale
Avant histamine	0	0,55
1/4 d'heure après	0	0,51
1/2 heure après	0	0,43
3/4 d'heure après	0	0,43

La malade est mise à 10 gouttes quotidiennes de stérogyl.

En août 1961, soit après deux mois de traitement, il existe une amélioration très nette des douleurs dorsales et costales; la calciurie de 24 heures est à 63 mg. En raison d'une langue lisse, décapillée et fissuraire et des données du chimisme gastrique, on ajoute à la thérapeutique vitaminique de l'acide chlorhydro-peptique. Cette thérapeutique est continuée d'août 1961 à janvier 1962.

En janvier 1962, soit donc après 8 mois de traitement : disparition presque complète des douleurs osseuses qui ne persistent plus guère que sur les dernières côtes droites. Les radiographies ne montrent aucun changement. La calcémie est à 86 mg et la calciurie de 24 heures à 64 mg.

La malade est alors admise en hospice. En avril 1962, poussée de glaucome aigu traité par le diamox. Pendant toute l'année 1962, la malade reçoit 5 gouttes de stérogyl par jour, 4 jours par semaine. En août 1962, soit donc après plus de 12 mois de traitement à la vitamine D la calcémie est à 86 mg et la calciurie de 24 heures à 67,5 mg.

En mars 1963, tableau d'insuffisance cardiaque gauche traitée par les digitaliques et les diurétiques. En janvier 1964, soit après 30 mois de stérogyl : la calcémie est à 95 mg, la phosphorémie à 34 mg et la calciurie de 24 heures à 44 mg.

En février 1964, épisode infectieux et collapsus vasculaire. Décès le 19 février. Compte-rendu de l'examen anatomopathologique : Dr. VAUZELLE :

"Gastrite atrophique : la couche glandulaire est beaucoup moins épaisse que normalement et il existe une discrète sclérose interstitielle. Stéatose hépatique majeure, diffuse avec sclérose insulaire discrète. Lésions de néphroangiosclérose; assez nombreux glomérules fibro-hyalins et sclérose interstitielle et périvasculaire. Sur les vertèbres, ostéoporose très intense, il existe quelques rares bordures ostéoides qui sont d'ailleurs très minces."

Obs. 20 - (N° 554) - Mme J... Clarisse, 72 ans, est hospitalisée le 18 février 1947 en hospice.

Résumé : Femme de 72 ans présentant une ostéoporomalacie sénile. Déminéralisation sans fissure osseuse. La calcémie est à 85 mg, la phosphorémie à 31 mg, le produit calcium-phosphore à 2635, les phosphatases alcalines à 4 unités Roberts, la calciurie à 74 mg. Bordures ostéoides. Décès par affection intercurrente et la vérification montre une ostéoporose associée.

Aucun antécédent pathologique, la malade a toujours été en excellente santé, mis à part des épisodes "d'entérite" dont il est difficile d'en préciser l'étiologie et l'importance.

L'hospitalisation (18.2.1947) est motivée pour convenance personnelle. L'examen clinique est strictement normal. La tension artérielle est à 14/7. Rien à signaler jusqu'en 1957 où la malade se plaint de quelques douleurs osseuses, essentiellement vertébrales. La marche est difficile. On note seulement une petite cypho-scoliose mais la colonne est souple. Les côtes ne sont pas douloureuses et arrivent au contact du bassin.

Les radiographies osseuses montrent : Au rachis : cyphose dorsale haute avec scoliose dorso-lombaire; importante décalcification vertébrale avec nombreux tassements vertébraux à la jonction dorso-lombaire. Au bassin : décalcification modérée sans aucune trace de fissure osseuse. Au thorax : pas de fissures costales ni sur le bord des omoplates; nombreuses calcifications chondro-costales.

Le syndrome phospho-calcique : la calcémie est à 85 mg, la phosphorémie à 31 mg, le produit calcium-phosphore à 2635, les phosphatases alcalines à 4 unités Roberts et la calciurie de 24 heures à 74 mg.

Les autres examens : Electrophorèse sanguine : protéines totales à 61 g/l, albumine = 54,5 %, alpha 1 = 7,4 %, alpha 2 = 9,9 %, bêta = 12,4 %, gamma = 15,7 %. Le chimisme gastrique est normal.

La malade est mise au stérandryl (50 mg par semaine). Amélioration importante de l'état général.

En juin 1958, la calcémie est à 89 mg, la phosphorémie à 36 mg, les phosphatases alcalines à 2,4 unités Roberts, la calciurie de 24 heures à 52 mg et la phosphaturie à 314. On ajoute alors à la thérapeutique du stérogyl 15 et dans les semaines qui suivent, transformation spectaculaire de l'état clinique.

En septembre 1959, altération brutale de la conscience avec état stuporeux, deshydratation et mort. La vérification montre une ostéoporose majeure avec quelques minces bordures ostéoides.

* * * *

Obs. 21 - (N° 1934) - Mme A... Francine, 67 ans, est hospitalisée le 17 avril pour ostéoporose.

Résumé : Femme de 67 ans, gastrectomisée 16 ans auparavant, qui présente une déminéralisation. Douleurs rachidiennes. Ostéoporose vertébrale sans fissure osseuse. La calcémie est à 93 mg, la phosphorémie à 35 mg, le produit calcium-phosphore à 3255, les phosphatases alcalines à 5,5 unités Bodansky, la calciurie à 82 mg. Le pool calcique est à 4139 mg. Bordures ostéoides sans signes d'ostéoporose. Guérison par la vitamine D.

Antécédents : Gastrectomie en 1945 pour syndrome ulcéreux et sténose gastrique (on n'a pas de renseignement sur le type de gastrectomie). En 1955, découverte d'une hypertension artérielle à 21 traités par le Serpasil à petite dose. En 1961, douleurs sacrées basses : la malade est alors soignée pour ostéoporose avec des anabolisants et le port d'un lombostat. Pas de douleurs pendant les années suivantes et, en février 1964, réapparition des algies rachidiennes et sacrées.

L'hospitalisation (17/4/1964) est motivée par la persistance des douleurs. L'examen clinique montre : une raideur rachidienne très importante avec impossibilité des mouvements de flexion, extension et de la latéralité. Toutes les autres articulations sont libres. Le reste de l'examen est négatif. La tension artérielle est à 18/9. Il faut remarquer que si la malade ne boit pas de lait, elle mange du fromage à tous les repas. A noter, enfin, l'existence d'une diarrhée intermittente.

Les radiographies osseuses montrent une ostéoporose vertébrale diffuse avec nombreux tassements vertébraux (dernières vertèbres dorsales et première lombaire). Pas de fissure osseuse.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 93 mg, la phosphorémie à 35 mg, le produit calcium-phosphore à 3255, les phosphatases alcalines à 5,5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 82 mg et la phosphaturie à 256 mg.

Etude au calcium 45.

- bilan :	calcium urinaire :	104 mg	phosphore urinaire :	375 mg
	calcium fécal :	553 mg	phosphore fécal :	566 mg
	calcium ingéré :	900 mg	phosphore ingéré :	1.021 mg
	bilan :	+ 243 mg	bilan :	+ 80 mg

- étude cinétique :	pool calcique :	5590 mg
	turnover :	1157 mg
	calcium fécal endogène :	178 mg
	accrétion :	875 mg
	ostéolyse :	632 mg
	calcium absorbé :	525 mg
	pourcentage d'absorption :	58 %

Pool calcique et turnover normal. Echanges osseux normaux. Augmentation des fuites fécales de calcium endogène.

Biopsie osseuse : examen AI 3421 - Dr. VAUZELLE :

"La présence de bordures ostéoides permet d'affirmer l'ostéomalacie. Il ne semble pas exister de signes d'ostéoporose."

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 3.870.000, GB = 5.800, Hb = 11,7 - vgl = 1, PN = 60, PE = 1, L = 32 - MM = 7. Electrophorèse sanguine : protéines totales à 72 mg/l - albumine = 56 % - alpha 1 = 4 % - alpha 2 = 5 %, bêta = 13 %, gamma = 22 %.

La malade quitte le service avec 1 gramme de calcium, 20 jours par mois, 100 gouttes de phosphoneurol les 10 jours suivants et 10 gouttes quotidiennes de stérogyl.

Deuxième hospitalisation le 15/10/1964. La malade a très bien suivi son traitement. Elle se déclare améliorée, le dos reste raide mais n'est plus douloureux.

Le syndrome phosphocalcique sur deux jours montre une calciurie de 24 heures à 154 mg et une phosphaturie à 300 mg.

Nouvelle exploration isotopique au calcium 45 :

- bilan :	calcium urinaire :	130 mg	phosphore urinaire :	250 mg
	calcium fécal :	500 mg	phosphore fécal :	212 mg
	calcium ingéré :	1.863 mg	phosphore ingéré :	1.073 mg
	bilan :	+1.233 mg	bilan :	+ 611 mg

- étude cinétique :	pool calcique :	4.139 mg
	turnover :	1.047 mg
	calcium fécal endogène :	77 mg
	accrétion :	840 mg
	ostéolyse :	- 393 mg
	calcium absorbé :	1.440 mg
	pourcentage d'absorption :	77 %

Bilan fait en période de charge calcique donc marqué par un bilan très positif, un pool probablement instable. On note une absorption très augmentée par rapport au précédent (525 contre 1.440). Les échanges osseux et le pool sont pratiquement identiques, le calcium fécal endogène est beaucoup plus

bas (178 contre 77) comme toujours quand on est à la période d'adaptation à un apport important.
On laisse la malade au même traitement en diminuant les doses.

* * * *

Obs. 22 - (N° 1454) - Mme B... Marie-Antoinette, 63 ans, est hospitalisée, le 13 juin 1962, pour des douleurs osseuses.

Résumé : Femme de 63 ans présentant une diarrhée chronique traitée par une corticothérapie au long cours avec signes biologiques d'ostéomalacie. Déminéralisation diffuse sans fissure osseuse. La calcémie est à 86 mg, la phosphorémie à 23 mg, le produit calcium-phosphore à 1978, les phosphatases alcalines à 6,2 unités Bodansky, la calciurie à 15 mg. Pas de modification de la calciurie après vitamine D. Discrète ostéoblastose. Élimination anormale des graisses.

Antécédents : Apparition à 33 ans d'une cyphose dorsale avec grosse déformation thoracique. En juillet 1961, douleurs au niveau des articulations tibio-tarsiennes survenant à la marche et traitées par l'aspirine. Amélioration jusqu'en janvier 1962 où les douleurs réapparaissent avec atteinte de toutes les articulations, surtout marquées au niveau des hanches. La malade est alors traitée par la corticothérapie (10 mg de cortancyl par jour). Il faut noter, chez cette malade, une diarrhée chronique depuis plusieurs années et qui a été améliorée par la thérapeutique cortisonique.

L'hospitalisation (13/6/1962) est motivée par l'exagération des phénomènes douloureux.

L'examen clinique montre une déformation de type "polichinelle" avec cyphose dorsale extrême et déformation thoracique consécutive à la gibbosité. La marche est possible. La colonne lombaire est souple. Toutes les articulations sont libres et indolores. Il existe une achromie cutanée. La langue est décapillée et lisse. Le reste de l'examen est négatif, la tension artérielle est à 13/8.

Le régime alimentaire a toujours été pauvre en calcium, la malade ne mange pratiquement pas de fromage, boit au maximum une tasse de lait par jour. La diarrhée est provoquée par les oeufs, les fruits, la salade et les graisses animales.

Les radiographies osseuses montrent une ostéoporose généralisée avec cyphose dorsale et nombreux tassements vertébraux. Le thorax est déformé en "corps de violon". Pas de déformation du bassin. Il n'existe pas de fissure osseuse.

Le bilan phosphocalcique : la calcémie est à 86 mg, la phosphorémie à 23 mg, le produit calcium-phosphore à 1978, les phosphatases alcalines à 6,2 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 15 mg et la phosphaturie à 500 mg. Après injection intra-veineuse de 176 mg de calcium, la calciurie de 24 heures est à 14 mg et la phosphaturie à 455 mg. Après 30 mg de vitamine D, la calciurie est à 23 mg et la phosphaturie à 433 mg.

Biopsie osseuse : examen AG 4867 - Dr. VAUZELLE :

"Cette biopsie est très exiguë et ne comporte que trois lamelles osseuses dépourvues d'altération notable mise à part l'existence d'une discrète ostéoblastose. Il n'y a pas de véritable bordure ostéocytique et les ostéoblastes, très aplatis, presque endothéliformes, paraissent à un stade de repos. Cet aspect pourrait être à la rigueur, retenu en faveur de l'ostéomalacie, mais on ne peut l'affirmer de façon catégorique".

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 5.200.000 - GB = 5.400 - PN = 76 - PE = 1 - L = 16 - MM = 4 - M = 2 - Glycémie à 1,77 g/l. Amylasémie à 10 unités Somogy.

Chimisme gastrique	Acidité libre	Acidité totale
Avant histamine	0,75	2,70
1/4 d'heure après	1,60	3,80
1/2 heure après	1,65	3,85
3/4 d'heure après	1,50	3,50
1 heure après	1,20	3

Examen des selles : graisses neutres : +++, Trémolères : 4 %, acides organiques : 9,50 cc de solution normale pour 100 gr de selles, ammoniacque : 3,50 cc de solution normale pour 100 gr de selles.

La malade quitte le service avec stérogyl 15 et calcium.

* * * *

Obs. 23 - (N° 2323) - Mme B... Valentine, 51 ans, est hospitalisée le 14 octobre 1965 pour bilan calcique.

Résumé : Femme de 51 ans présentant une ostéomalacie secondaire à une sprue. Décalcification discrète. La calcémie est à 80 mg, la phosphorémie à 44 mg, le produit calcium-phosphore à 3240, la calciurie à 60 mg. Le pool calcique est à 302 mg. Bordures ostéoides.

Antécédents : A 3 ans, apparition d'une surdité après rougeole et coqueluche. En 1944, crises comitiales typiques traitées par alepsal et orténal et, depuis 1960, tout traitement anti-comitial est arrêté sans réapparition de nouvelle crise, un électro-encéphalogramme en mai 1965 est normal. En 1960-1961, apparition d'un syndrome diarrhéique avec deux à trois selles par jour accompagné d'un état de dénutrition important avec amaigrissement de 15 kilos environ. Le premier mars 1965, crise de tétanie avec contractures irréductibles des membres et "main d'accoucheur" typique. La crise dure une heure. Une calcémie, le lendemain est à 70 mg et le potassium est à 4,70 meq. Il existe, à ce moment-là des douleurs épigastriques.

La malade est alors hospitalisée dans le service du Pr. VACHON. Cette femme pèse 45 kilos et nous rapportons les examens biologiques et radiologiques faits à ce moment là. Les protéines totales sont à 62 g/l avec un rapport sérine sur globuline à 1,48. Dans les selles, il n'existe ni amidon, ni graisses, ni fibres musculaires; l'examen parasitologique est normal. La glycémie est à 0,70 g/l et l'hyperglycémie par voie orale est normale alors que par voie intra-veineuse, il existe une flèche d'hyperglycémie. Le test au D-xylose montre une mauvaise absorption. La calcémie est à 80 mg et la phosphorémie à 44 mg. Les autres données biologiques sont normales : tests de floculation hépatique, amylasémie et amylasurie, sels et pigments biliaires. La lipémie est à 6,25 gr.

L'électromyogramme montre des signes de tétanie. Le transit du grêle évoque la sprue avec image en "boule" et accélération du transit. La biopsie jéjunale est très pathologique révélant des villosités abrasées avec muqueuse plane et aspect très inflammatoire du chorion.

Devant un tel tableau, le diagnostic de sprue est posé et la malade est mise à 20 mg de cortancyl par jour avec adjonction de calcium. Après un mois de traitement, disparition de la diarrhée et la malade a repris 1,200 kilo. La glycémie reste basse à 0,70 g/l avec courbe d'hyperglycémie provoquée de type hypoglycémie. La calcémie est à 86 mg. Le reste des examens est sans changement. On continue le même traitement pendant 3 mois.

L'hospitalisation (14/10/1965) est demandée pour bilan au calcium 45. La sprue est actuellement guérie. L'examen clinique est négatif, on ne retrouve aucun signe de tétanie. La tension artérielle est à 11/8.

Les radiographies osseuses, mis à part un aspect un peu clair de la colonne dorsale ne montrent aucune lésion majeure. Sur les clichés antérieurs on ne retrouve aucune fissure osseuse.

La biopsie osseuse : examen AJ 8818 - Dr. VAUZELLE montre :

"Une corticale qui paraît d'épaisseur normale et trouve en plusieurs points des bordures ostéoides qui ne sont ni très nombreuses ni très épaisses mais qui permettent de conclure en faveur de l'ostéomalacie".

Le bilan phosphocalcique : la calcémie est à 81 mg, la phosphorémie à 40 mg, le produit phosphocalcique à 3240, les phosphatases alcalines à 2,5 unités Bodansky et la calciurie de 24 heures à 60 mg.

Etude au calcium 45

- bilan : calcium urinaire : 64 mg phosphore urinaire : 610 mg
 - étude cinétique : pool calcique : 3023 mg
 turnover : 997 mg

On ajoute à la thérapeutique cortisonique et calcique, de la vitamine D et de la calcamine (5 mg/jour).

* * * *

La sénescence nous semble le facteur étiologique dominant dans l'ostéoporomalacie, la moyenne d'âge de nos malades est de 75 ans. Mais il est bien évident que l'on peut rencontrer les différentes causes énumérées plus haut, c'est ainsi que nous avons trouvé dans l'observation 21 une gastrectomie faite dix-neuf ans auparavant pour ulcère gastrique et des troubles de l'absorption des graisses dans les observations 23 et 22 encore que, dans cette dernière, se surajoutent un régime alimentaire carencé en calcium et un traitement cortisonique au long cours. L'achylie trouvée dans l'observation 19 mérite les réserves que nous avons faites.

Cliniquement, l'ostéoporo-malacie a peu de particularités. Elle évoque l'ostéoporose, l'ostéomalacie, voire n'importe quelle autre ostéopathie. En effet, l'atteinte du squelette, quel que soit le processus causal, se traduit par des douleurs osseuses plus ou moins diffuses et des déformations. Les radiographies rappellent l'ostéoporose : la transparence osseuse est accentuée, volontiers diffuse, mais prédominante sur la colonne dont les vertèbres apéolaires, entourées d'un liseré bien visible, sont souvent déformées (vertèbres de poisson, en coin ou en galette) et sur le bassin où l'aspect trabéculaire est souvent très net. Fait très important, on ne trouve pas de fissure osseuse.

Les dosages biologiques évoquent l'ostéomalacie. Nous donnerons la moyenne de nos 5 observations. La calcémie est basse autour de 86 mg, la phosphorémie peu différente de la normale à 34 mg avec un produit calcium-phosphore modérément abaissé à 2890. La calciurie de 24 heures est très basse à 59 mg avec une phosphaturie normale à 374 mg. Les phosphatases alcalines sont, dans l'ensemble, normales.

Les épreuves dynamiques donnent des réponses variables. Après injection intra-veineuse de 176 mg de gluconate de calcium, LICHTWITZ, sur 15 malades, trouve 5 fois une réponse normale (majoration de 25 à 33 %), 3 fois une réponse ostéomalacique (majoration inférieure à 10 %) et 7 fois une réponse intermédiaire avec élimination inférieure à 20 % de la dose injectée. Nous avons pratiqué cette charge calcique chez un seul malade (obs. 21) et nous avons trouvé une calciurie de 24 heures à 14 mg : la réponse est de type ostéomalacique.

Après injection de 30 mg de vitamine D, LICHTWITZ, sur 22 malades, trouve 5 fois une chute de la calciurie comme dans l'ostéomalacie et 17 fois une élévation discrète (27 mg en moyenne); dans aucun cas la calciurie s'est élevée de façon importante comme cela se rencontre dans les ostéoporoses. Personnellement, nous avons pratiqué cette épreuve chez deux malades (obs. 19 et 22) et nous avons noté une calciurie très basse à 30 mg : chute dans un cas (19) où la calciurie passe de 65 à 38 mg et peu de modification dans l'autre (22) où la

calciurie est respectivement à 15 puis à 23 mg; ces deux réponses sont nettement de type ostéomalacique.

Pour LICHTWITZ, l'épreuve au phytate de soude serait d'un grand intérêt dans les ostéoporo-malacies à calciurie normale.

Nous avons pratiqué chez deux malades (obs. 21 et 22) une étude isotopique au calcium 45. Le pool calcique est à 4300 mg et le turnover à 1077 mg, chiffres que nous considérons comme normaux vu l'âge des malades. Dans l'observation 21, l'étude cinétique a pu être réalisée avant et après traitement vitaminique : les échanges osseux sont identiques mais on note une absorption très augmentée (1440 contre 525 mg) et le pourcentage d'absorption passe de 58 à 77 %. Ces deux bilans ne sont pas très caractéristiques de l'ostéomalacie, mais il faut tenir compte de l'âge et de la thérapeutique vitaminique antérieure.

L'aspect anatomique finit de caractériser l'ostéoporomalacie. Les biopsies osseuses montrent la juxtaposition des deux aspects histologiques : travées osseuses raréfiées avec agrandissement des espaces médullaires et ostéoblastose avec bordures ostéoides. Cet aspect histologique nous semble de première importance, car il n'existe jamais dans l'ostéoporose pure d'hyperostéoblastose et, a fortiori, des images d'ostéoidose.

Ainsi l'ostéoporo-malacie est beaucoup plus près de l'ostéomalacie que de l'ostéoporose; il ne lui manque que les fissures osseuses. La découverte d'une bordure ostéoïde, même isolée, ou de quelques ostéoblastes doit conduire à affirmer un processus malacique associé, et nous croyons pouvoir dire que les signes d'ostéoporose ne sont pas indispensables pour porter le diagnostic d'ostéoporo-malacie qui reste, avant tout, un diagnostic histologique.

II - LES FORMES BIOLOGIQUES

Nous avons observé 5 malades qui présentaient des modifications biologiques caractéristiques de l'ostéomalacie, mais il n'existait ni fissure osseuse, ni ostéoidose, ni même quelques ostéoblastes à la biopsie.

Obs. 24 - (N° 713) - Mme D... Marie, 82 ans est hospitalisée en hospice pour raison sociale.

Résumé : Femme de 82 ans présentant une ostéomalacie sénile. Déminéralisation avec tassements vertébraux mais sans fissure osseuse. La calcémie est à 99 mg, la phosphorémie à 20 mg, le produit calcium-phosphore à 1920, la calciurie à 59 mg. Peu de modification de la calciurie après vitamine D. Pas de bordure ostéoïde mais ostéoporose intense.

Antécédents : "Rhumatisme" apparu vers la ménopause. Défaillance cardiaque à 60 ans nécessitant la prise d'un traitement digitalique continu. Hémiplégie gauche à 80 ans.

L'examen clinique retrouve les séquelles de l'hémiplégie : la marche est pratiquement impossible, seuls quelques pas sont réalisés avec l'appui du lit ou à la rigueur avec deux béquilles. Il existe des douleurs diffuses vertébrales avec cyphose dorsale. Le cœur est en fibrillation auriculaire lente, la tension artérielle est à 14/8.

Les radiographies osseuses montrent une importante ostéoporose généralisée avec quelques tassements vertébraux. Il n'existe pas de fissure osseuse. Sur l'hémibassin gauche et les dernières vertèbres lombaires, on peut discuter des images d'allure pagétoïde.

Le bilan phospho-calcique : la calcémie est à 99 mg, la phosphorémie à 20 mg, le produit phosphocalcique à 1920, la calciurie de 24 heures à 59 mg et la phosphaturie à 63 mg. Après injection intra-veineuse de 176 mg de calcium la calciurie de 24 heures est à 100 mg et la phosphaturie à 91 mg. Après 30 mg de vitamine D, la calciurie de 24 heures est à 46 mg et la phosphaturie à 145 mg.

Les autres examens : Electrophorèse sanguine : les protéines totales sont à 67 g/l - albumine = 48,6% alpha 1 = 4,1 % - alpha 2 = 9,2 % - bêta = 12,1% - gamma = 26 %. - Albuminurie = 0,70 g/l. La cytologie urinaire montre de nombreux leucocytes altérés et en amas avec nombreuses cellules et quelques cylindres leucocytaires.

On donne à la malade une ampoule de stérogyl 15 par semaine. En janvier 1959, aggravation brutale de l'état cardiaque et mort. Examen histo-pathologique AD 1160 - Pr. GUICHARD :

"Aspect de rein vasculaire avec néphroangiosclérose bénigne et fibrose périrénale; l'existence de points fibreux dans la corticale se raccordant en profondeur avec des lésions artérielles, l'intégrité des glomérules conduisent à ce diagnostic. Ostéoporose vertébrale sans ostéomalacie ni tissu osseux. La corticale osseuse est partout conservée mais raréfiée, ostéoporose extrêmement prononcée : diminution du nombre et du volume des travées osseuses, perte de l'ordonnement, accumulation et intrication des espaces médullaires : moelle pour 2/3 adipeuse et pour 1/3 hématopoïétique.

Le fragment de côte montre une corticale normale et une substance osseuse saine, sans ostéoporose. Les lamelles osseuses sont beaucoup plus épaisses que dans la vertèbre et la structure trabéculaire à peu près partout conservée. Pas de tissu osseux, pas d'ostéomalacie."

* * * *

Obs. 25 - (N° 2997) - M. M... Konrad, 43 ans, est hospitalisé le 11 février 1965 pour lombo-sciatique.

Résumé : Homme de 43 ans, présentant une déminéralisation diffuse. A eu un long traitement aux corticoïdes pour un psoriasis. Ostéoporose avec tassements vertébraux. La calcémie est à 103 mg, la phosphorémie à 24 mg, le produit calcium-phosphore à 2472, la calciurie à 212 mg. Le pool calcique est à 8199 mg. Pas de bordure osseuse nettement identifiable.

Antécédents : Découverte d'un psoriasis à 21 ans, d'évolution rebelle et pour lequel le malade a eu un long traitement aux corticoïdes. Amputation du bras droit à 23 ans après blessure par balle. Depuis quelques années, le malade se plaint d'un syndrome douloureux d'allure ulcéreuse, mais il n'a jamais été pratiqué de contrôle radiographique. En octobre 1964, après un effort, le malade présente une lombalgie avec irradiation sciatique.

L'hospitalisation (11.2.1965) est motivée par la persistance des douleurs lombaires. Le malade vient de prendre régulièrement pendant 2 ans six comprimés de triamcinolone par jour.

L'examen clinique montre un hypercorticisme thérapeutique avec faciès cushingoïde, obésité facio-tronculaire, aoné. Il n'y a pas de vergeture, pas d'hypertension (tension artérielle à 14/9), pas de diabète. Le psoriasis est généralisé. Le reste de l'examen est négatif : pas de raideur rachidienne, les articulations sont libres.

Les radiographies osseuses montrent une ostéoporose rachidienne avec nombreux tassements vertébraux surtout nets sur les vertèbres lombaires.

Le bilan phospho-calcique : la calcémie est à 103 mg, la phosphorémie à 24 mg, le produit phosphocalcique à 2472, la calciurie de 24 heures à 212 mg et la phosphaturie à 578 mg.

Etude au calcium 45 :

- bilan	: calcium urinaire	: 349 mg	phosphore urinaire	: 539 mg
	calcium fécal	: 468 mg	phosphore fécal	: 500 mg
	calcium ingéré	: 834 mg	phosphore ingéré	: 834 mg
	bilan	: + 17 mg	bilan	: -205 mg
- étude cinétique	: pool calcique	: 8199 mg		
	turnover	: 754 mg		
	calcium fécal endogène	: 151 mg		
	accrétion	: 254 mg		
	ostéolyse	: 237 mg		
	calcium absorbé	: 517 mg		
	pourcentage d'absorption	: 62 %		

Bilan réalisé dans de bonnes conditions, 9 points sont alignés, apport moyen, recueil des selles satisfaisant. Pool calcique élevé, même pour le poids, turnover très diminué à 754 mg avec effondrement des échanges osseux tandis que la calciurie reste très haute à 349 mg et la perte fécale normale. L'absorption digestive est normale. Donc augmentation du pool et diminution du turnover comme dans les ostéomalacies en contraste avec une hypercalciurie et une absorption intestinale normale qui n'évoque pas la carence en vitamine D.

Biopsie osseuse du grand trochanter. Examen AJ 1611 - Dr. VAUZELLE :

"Sur le fragment d'os examiné les bordures ostéoides sont trop minces et trop rares pour pouvoir être retenues de façon formelle en faveur d'une ostéomalacie, d'autant plus qu'il n'existe pas d'hyperostéoblastose associée".

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 5.000.000 - GB = 15.200 - Hb = 14,3 - vgl = 0,95 - PN = 81 - PE = 1 - L = 7 - MM = 8 - M = 3. Electrophorèse sanguine : protéines totales à 72,4 g/l - albumine : 72 % - alpha 1 : 2 % - alpha 2 : 9 % - bêta : 9,5 % - gamma : 7,5 %. Myélogramme : "étalement très pauvre sans éléments anormaux. Lymphoplasmocytose explicable par l'importance de la trame". La glycémie est à 0,63 g/l.

On diminue progressivement les corticoides et on ajoute du calcium et de la vitamine D.

* * * *

Obs. 26 - (N° 1936) - Mme C... Marie, 52 ans, est hospitalisée le 2 mai 1964 pour bilan calcique.

Résumé : Femme de 52 ans, porteuse d'une cirrhose éthylique ancienne, présentant une ostéomalacie biologique. Déminéralisation diffuse sans fissure osseuse. La calcémie est à 89 mg, la phosphorémie à 20 mg, le produit calcium-phosphore à 1780, la calciurie à 76 mg. Les phosphatases alcalines sont à 5 unités Bodansky et le pool calcique à 10.540 mg. Exploration de l'absorption intestinale par la trioléïne normale. Pas de bordure ostéoïde. Amélioration par le stérogyl.

Antécédents : hospitalisée à 3 reprise (1961-1962-1963) dans le service du Pr. LEVRAT pour cirrhose éthylique avec surcharge ferrique du foie sans hémochromatose. En 1963, apparition d'une comitialité (l'électroencéphalogramme montre une activité épileptogène permanente hémisphérique gauche) traitée par 10 og de gardénal. En février 1964, découverte d'une insuffisance cortico-surrénale d'origine centrale (17 céstéroïdes à 0 mg et 17 hydroxycorticostéroïdes entre 1 et 2,5 mg/24 heures), réponse marquée après administration d'ACTH.

En septembre 1963, la malade est hospitalisée dans le service du Dr. TOLOT pour lombalgies avec irradiation sciatique. Les radiographies montrent une ostéoporose diffuse du rachis avec effondrement

vertébraux multiples, surtout nets au niveau des 6e, 7e, 9e, 10e et 11e vertèbres dorsales. Les douleurs sont devenues extrêmement vives, continues interdisant la position assise.

Un bilan humoral a montré : une calcémie entre 92 et 87 mg, une phosphorémie à 20 mg, un produit phosphocalcique à 1780, des phosphatases alcalines à 5 unités Bodansky. La calciurie de 24 heures est comprise entre 65 et 87 mg et la phosphaturie entre 180 et 260 mg. Après injection de 176 mg de calcium intra-veineux, augmentation de la calciurie de 25 % et il n'existe pas de modification après 30 mg de vitamine D.

Dans les selles, rares globules de graisses et acides gras. Il n'existe pas d'achylie et la réponse à l'histamine est normale. La biopsie osseuse et le myélogramme sont normaux.

L'hospitalisation (2/5/1964) est demandée pour bilan au calcium 45. L'examen clinique montre une colonne souple, une hépatomégalie de 2 à 3 travers de doigt, dure. Le reste de l'examen est normal; la tension artérielle est à 18/13.

Les radiographies osseuses montrent : Au rachis, une décalcification majeure avec nombreux tassements vertébraux prédominant surtout sur les dernières vertèbres dorsales; au bassin une transparence osseuse accrue sans fissure visible; sur les os longs, les corticales sont minces et encochées sur les péronés; image de double contour du radius droit avec corticale irrégulière, secondaire à un traumatisme récent.

Le bilan phosphocalcique : la calcémie est à 99 mg, la phosphorémie à 35 mg, les phosphatases alcalines à 5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 63 mg et la phosphaturie à 591 mg.

Etude au calcium 45 :

- bilan :	calcium urinaire	: 86 mg	phosphore urinaire	: 801 mg
	calcium fécal	: 370 mg	phosphore fécal	: 332 mg
	calcium ingéré	: 700 mg	phosphore ingéré	: 1139 mg
	bilan	: + 244 mg	bilan	: + 6 mg

- étude cinétique :	pool calcique	: 10.540 mg
	turnover	: 1.890 mg
	calcium fécal endogène	: 400 mg
	accrétion	: 1.404 mg
	ostéolyse	: 1.160 mg
	calcium absorbé	: 730 mg
	pourcentage d'absorption	: 100 %

Pool calcique très élevé d'ostéomalacie. Ce bilan a été fait sous apport calcique faible. L'absorption phosphorée est normale, l'absorption calcique est très intense car il y a eu un apport supplémentaire de 30 mg de vitamine D2 le mois dernier. Les échanges osseux sont satisfaisants.

Les autres examens : tests de floculation : Hanger = + - Mac Lagan = 2,2 - floculation de 24 heures = + - rouge colloïdal = +.

On laisse partir cette malade avec 1 gramme de calcium par jour 20 jours par mois et de la vitamine D (4 injections de stérogyl 15), on ajoute de plus des anabolisants.

Deuxième hospitalisation le 20/11/1964 pour nouveau bilan. Cliniquement, la malade va bien.

Bilan au calcium 45

- bilan :	calcium urinaire	: 102 mg	phosphore urinaire	: 281 mg
	calcium fécal	: 730 mg	phosphore fécal	: 160 mg
	calcium ingéré	: 2.227 mg	phosphore ingéré	: 1.432 mg
	bilan	: +1.395 mg	bilan	: + 991 mg

- étude cinétique :	pool calcique	: 3.511 mg
	turnover	: 565 mg
	calcium fécal endogène	: 144 mg
	accrétion	: 319 mg
	ostéolyse	: 924 mg
	calcium absorbé	: 1.641 mg
	pourcentage d'absorption :	73 %

Bilan discutable, superposition des points sanguins et urinaires tardive parce qu'au troisième jour la malade n'a pas encore atteint l'équilibre, sans doute à cause de l'excès d'apport calcique. Dans ces conditions l'absorption est excellente, le bilan très positif, mais l'interprétation du pool effondré (passant de 10 gr. à 3,500 gr) et la chute du turnover (de 1890 à 565) est difficile.

Une épreuve à la trioléine marquée donne des résultats difficiles à interpréter car 51 % seulement de la radio-activité a été retrouvée dans les selles et les urines.

sang :	0,56 à 2 heures	pourcentage retrouvé au total dans urines :	44,5
	1,4 à 4 heures	selles :	3
	1,72 à 6 heures		

Troisième hospitalisation le 4/1/1965. La malade va très bien, elle ne se plaint plus de son dos ni de ses hanches. Elle a pris régulièrement son calcium mais il est impossible de savoir si le stérogyl a été pris régulièrement.

L'exploration de l'absorption intestinale par la trioléine marquée à l'iode 131 est normale comme le montrent les chiffres suivants :

mesure sur le plasma :	activité mesurée $\mu\text{a\%}$	-	% de la dose retrouvée
2 heures après	0,42		0,84
4 heures après	1,28		2,56
6 heures après	1,28		2,56

mesure sur les urines :	activité mesurée $\mu\text{a/jr}$	-	pourcentage de dose retrouvée
de 0 à 24 heures	24		49,3
24 à 48 heures	4,35		9
48 à 72 heures	2,32		4,8
activité totale retrouvée dans l'urine : 30,67 μc			
pourcentage retrouvé dans l'urine : 63 % de la dose ingérée.			

mesure sur les selles :	activité mesurée μc	-	pourcentage de dose retrouvée
1ère selle	0,24		0,49
2ème selle	2,2		4,5
activité totale dans les selles : 2,44 μc			
pourcentage retrouvé dans les selles : 5 %			

Activité totale urine + selle	: 33,11 μc
pourcentage retrouvé	: 74 %

Biopsie osseuse. Examen A 5261 du 12/1/1965 - Dr. VAUZELLE :

"Ce prélèvement est relativement pauvre, mais il contient néanmoins une dizaine de lamelles osseuses qui ne paraissent pas considérablement raréfiées; il n'a pas été vu d'hyperostéoblastose ni d'ostéïdome. La moëlle est adipeuse."

Obs. 27 - (N° 1920) - Mme R... Nathalie, 87 ans, est hospitalisée le 21 mars 1964 pour dorsalgies.

Résumé : Femme de 87 ans présentant un tableau de déminéralisation. Décalcification majeure sans fissure osseuse. La calcémie est à 101 mg, la phosphorémie à 25 mg, le produit calcium-phosphore à 2525, la calciurie à 64 mg et les phosphatases alcalines à 6 unités Bodansky. Le pool calcique est à 7590 mg. Pas de bordures ostéoides. Amélioration discrète par le stérogyl.

Antécédents : Traumatisme du coude droit à 20 ans. Hystérectomie à 25 ans. A 54 ans, la malade est traitée pour une affection vertébrale dont il est difficile de préciser la cause, mais il semble qu'il se soit agi d'un mal de POTT et la malade n'a plus jamais souffert de son dos. Depuis quelques années, apparition de dorsalgies avec cyphoscoliose pour lesquelles la malade reçoit calcium, anabolisants. Devant la persistance des douleurs on ajoute du stérogyl 15. A noter l'existence d'une colite chronique évoluant depuis plusieurs années et, depuis 17 mois, un angor coronarien avec un épisode d'infarctus récent.

L'hospitalisation (21/3/1964) est motivée par la persistance des douleurs dorsales.

L'examen clinique montre une importante cypho-scoliose avec gibbosité latérale gauche. La colonne lombaire est souple (la malade peut toucher ses pieds avec la pointe de ses doigts). Il existe une importante arthrose des doigts, toutes les autres articulations sont libres sauf le coude droit dont l'extension n'est qu'à 40°. Pas de retentissement cubital. Mastose kystique. Le reste de l'examen est négatif; rien à l'auscultation cardiaque; la tension artérielle est à 16/10.

Les radiographies osseuses montrent : au rachis une cypho-scoliose dorsale, un bloc parcellaire L1-L2 (qui paraît s'être constitué récemment car sur les films de 1958, il n'existait qu'un tassement cunéiforme sans soudure intersomatique), un tassement de la 4e vertèbre lombaire et enfin une importante décalcification. Au bassin : une raréfaction osseuse marquée mais sans fissure osseuse. Rien au thorax.

Le syndrome phospho-calcique : la calcémie est à 101 mg, la phosphorémie à 25 mg, le produit phospho-calcique à 2525, les phosphatases alcalines à 6 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 64 mg et la phosphaturie à 318 mg.

Bilan au calcium 45 :

- bilan	: calcium urinaire	:	75 mg		
	calcium fécal	:	374 mg		
	calcium ingéré	:	467 mg	phosphore ingéré	:
	bilan	:	+ 18 mg	bilan	:
					+ 12 mg

- étude cinétique	:	pool calcique	:	7.590 mg
		turnover	:	1.920 mg
		calcium fécal endogène	:	141 mg
		accrétion	:	1.704 mg
		ostéolyse	:	1.686 mg
		calcium absorbé	:	234 mg
		pourcentage d'absorption	:	50 %

Biopsie osseuse - Examen A1 2520 - Dr. VAUZELLE :

"Le prélèvement a ramené des fragments superficiels correspondant à de l'os compact et à du périoste dont l'assemblage en certains points réalise de faux aspects de bordures ostéoides. Il n'existe pas de signe histologique d'ostéoporose sur cette biopsie."

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 3.600.000 - GB = 9.800 - Hb = 8,5 - vgl = 0,79 - PN = 68 - PE = 2 - L = 16 - MM = 10 - M = 2 - Métamyélo = 2.

La malade quitte le service avec calcium et phosphore.

Deuxième hospitalisation le 19/9/1964 pour nouveau bilan.

La malade a bien suivi son traitement avec 2 grammes de calcium, 20 jours par mois et 100 gouttes de phosphoneurol les 10 jours suivants. Elle se plaint toujours de douleurs vertébrales, surtout

lombaires. A noter la reprise des douleurs coronariennes, ce qui rend difficile l'appréciation exacte des phénomènes douloureux purement osseux.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 93 mg, la calciurie de 24 heures à 97 mg et la phosphaturie à 451 mg.

Etude cinétique au calcium 45 :	pool calcique	:	9.680 mg
	turnover	:	645 mg
	calcium fécal endogène	:	165 mg
	accrétion	:	407 mg
	ostéolyse	:	ininterprétable
	pourcentage d'absorption	:	60 %

Ce bilan a été fait sous apport calcique. Le pool est élevé, mais il existe un effondrement du turnover. L'accrétion est diminuée.

L'anémie reste toujours importante à 3.000.000 avec 7,9 gr d'hémoglobine. On peut se demander s'il n'existe pas un syndrome de malabsorption. La malade quitte le service avec calcium et phosphore, plus du stérogyl.

* * * *

Obs. 28 - (N° 3025) - M. M... André, 44 ans, est hospitalisé le 29 mars 1965 pour ostéoporose diffuse.

Résumé : Homme de 44 ans présentant une déminéralisation diffuse. Douleurs lombaires. Ostéoporose rachidienne sans fissure osseuse mais avec irrégularité de la corticale d'une branche ilio-pubienne. La calcémie est à 100 mg, la phosphorémie à 19 mg, le produit calcium-phosphore à 1900, la calciurie de 24 heures à 226 mg, les phosphatases alcalines à 4 unités Bodansky. Le pool calcique est à 4410 mg. Ostéoporose à la biopsie sans bordures ostéoides. Amélioration clinique par le stérogyl.

Antécédents : Rien à signaler jusqu'en décembre 1962, où, à la suite d'un effort, apparition d'un lumbago aigu nécessitant un repos au lit de 3 mois et tout rentre dans l'ordre. Nouvel épisode de lombalgies en janvier 1965 avec paresthésies crurales gauches.

L'hospitalisation (29/3/1965) est motivée par la persistance des lombalgies et la découverte d'une ostéoporose.

L'examen clinique montre : une raideur rachidienne avec SCHOBERG à 10/13; une perte de la lordose lombaire. Toutes les articulations sont libres; le reste de l'examen est négatif, la tension artérielle est à 14/8. A noter que ce malade ne mange aucun produit laitier et ne boit que très peu de lait. Il existe enfin une calvitie précoce, la pilosité est normale.

Les radiographies osseuses montrent : Au rachis une importante ostéoporose prédominante surtout sur le rachis lombaire avec vertèbres biconcaves et tassement de la 4e lombaire; il faut remarquer l'aggravation de cette ostéoporose par rapport à des clichés antérieurs de 1962. Au bassin, il existe sur la branche ilio-pubienne gauche une irrégularité de la corticale sans fissure vraie.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 100 mg, la phosphorémie à 19 mg, le produit calcium-phosphore à 1900, les phosphatases alcalines à 4 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 226 mg et la phosphaturie à 525 mg.

Exploration au calcium 45

- bilan : calcium urinaire : 230 mg

- étude cinétique : pool calcique : 4.410 mg
turnover : 740 mg

Les 5 points sont alignés. Le pool à 4.410 mg et le turnover à 710 mg évoquent l'inertie osseuse de l'ostéoporose.

Biopsie osseuse : Examen AJ 3128 - Dr. VAUZELLE :

"Aucun signe de myélome sur la biopsie examinée, la moelle en involution adipeuse presque totale ne contient aucune cellule plasmocytaire anormale. A noter que les travées osseuses sont plutôt amincies, raréfiées ce qui permettrait de conclure en faveur d'une ostéoporose simple."

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 4.060.000 - GB = 9.800 - Hb = 13,8 % - vgl = 1,10 - PN = 73 - PE = 1 - L = 13 - MM = 10 - M = 3. Myélogramme : "moelle riche, irritative avec nette plasmocytose à éléments normaux. On peut cependant éliminer un myélome." - Hyperglycémie provoquée : témoin : 0,85 g/l - 1/2 h. après : 1,28 - 1 h. : 0,76 - 1 h. 1/2 : 0,90 - 2 h. : 0,60. Electrophorèse sanguine : protéines totales : 70 g/l - albumine : 50 % - alpha 1 = 5 % - alpha 2 : 15 % - beta : 14 % - gamma : 16 %.

Immunoélectrophorèse : "nette élévation des haptoglobines, légère diminution du complément. L'électrophorèse en gel d'amidon montre un tracé identique".

Le malade quitte le service avec 1500 mg de calcium, 20 jours par mois, 100 gouttes de phosphoneuroi les 10 jours suivants et 10 gouttes quotidiennes de stérogyl.

Deuxième hospitalisation le 17/7/1965. Le malade a relativement bien suivi son traitement, malgré quelques interruptions. Du point de vue clinique, amélioration indiscutable : il souffre beaucoup moins, ne conserve qu'une lombalgie discrète et n'apparaissant qu'à l'effort ou le soir à la fatigue.

L'examen clinique est pratiquement normal. La colonne reste un peu raide, mais les mouvements de flexion ne sont pas douloureux. Peu de changement sur les radiographies osseuses, tout au plus peut-on noter une "recalcification" discrète.

Un nouveau myélogramme montre "une moelle plutôt pauvre avec plasmocytose discrète sans anomalie morphologique nette et ne permettant à elle seule d'évoquer le myélome. A signaler des érythroblastes en partie macroblastique et une petite mastocytose."

* * * *

Ces 5 observations se présentent, de prime abord, comme des ostéoporoses. Les radiographies découvrent une augmentation de la transparence osseuse avec nombreux tassements vertébraux mais ne révèlent aucune fissure osseuse. Les coupes histologiques montrent des lésions typiques de raréfaction osseuse, sauf dans l'observation 26, et, dans aucun cas, il n'a été noté de bordure ostéoïde ou d'hyperostéoblastose.

Les dosages biologiques sont cependant très différents de l'ostéoporose. La calcémie est pratiquement normale à 98 mg, la phosphorémie est basse à 21 mg et surtout le produit calcium-phosphore est très diminué à 2200, chiffre qui ne se rencontre pas, en principe, dans l'ostéoporose. La calciurie moyenne à 127 mg est peu modifiée, mais dans trois observations (24, 26 et 27) elle est basse respectivement à 59, 76 et 64 mg. La phosphaturie est presque normale autour de 340 mg de même que les phosphatases alcalines à 5 unités Bodansky. L'administration de 30 mg de vitamine D faite dans deux cas (obs. 24 et 26) n'apporte pas de modification de la calciurie qui reste respectivement à 46 et à 76 mg.

Une étude isotopique complète a été pratiquée chez 3 malades (obs. 25, 26 et 27). Le pool calcique est élevé à 8.776 mg, le turnover discrètement abaissé à 1188 mg. L'excrétion fécale endogène est élevée à 231 mg de même que

l'excrétion fécale totale qui est à 404 mg. L'accrétion à 1221 mg, l'ostéolyse à 1027 mg et l'absorption intestinale à 494 mg sont normales. Le bilan incomplet de l'observation 28 est plus en faveur d'une ostéoporose. Chez deux malades (obs. 26 et 27) nous avons pu refaire une nouvelle exploration isotopique après 5 et 6 mois de traitement. Malheureusement, les résultats sont trop discordants pour en tirer des conclusions valables; on peut seulement remarquer que dans l'observation 26, le bilan devient très positif passant de + 244 à 1395 mg et l'absorption intestinale augmente considérablement de 730 à 1641 mg.

Quelle place faut-il accorder à ces formes biologiques ?

L'absence d'ostéïdose et d'ostéoblastose nous les font éliminer, peut-être arbitrairement, des ostéoporo-malacies. La bonne réponse à des doses modérées de vitamine D malgré une phosphorémie basse, les exclue du diabète phosphoré.

S'agit-il de formes ostéoporotiques pures ? C'est possible. Les données radiologiques et histologiques s'inscrivent dans ce sens, mais il faut reconnaître que le tableau biologique est assez inhabituel pour une ostéoporose.

Entrent-elles dans le cadre de l'ostéomalacie ? Nous le pensons. Ce sont des ostéomalacies à un stade biologique qui correspondrait au stade 1 d'ALBRIGHT. La thérapeutique vitaminique améliore ou guérit ces formes avant que n'apparaissent les fissures osseuses et l'ostéïdose. Dans trois de nos observations (26, 27 et 28) l'amélioration a été obtenue grâce à la vitamine D qui reste sans effet dans l'ostéoporose. C'est dans ces formes uniquement biologiques que l'exploration isotopique trouve son indication majeure.

III - LE SYNDROME DE LOOSER-MILKMAN

Nous avons observé 4 malades qui présentaient des pseudo-fractures sans signe biologique ni histologique d'ostéomalacie.

Obs. 29 - (N° 54) - Mme M... Marie, 71 ans, est hospitalisée en hospice le 29 mars 1945 pour cécité et troubles cardiaques.

Résumé : Femme de 71 ans présentant une décalcification sénile. Fissures osseuses avec transparence osseuse accrue. La calcémie est à 112 mg, la phosphorémie à 28 mg, le produit calcium-phosphore à 3.136, la calciurie à 184 mg, les phosphatases alcalines à 8,8 unités Roberts. Augmentation de la calciurie après vitamine D. Pas de bordures ostéïdes. Décès par affection intercurrente.

Antécédents : Troubles visuels dès le plus jeune âge à type d'hémianopsie bitemporale. Crises convulsives à 7 ans qui aggravent le déficit visuel, encéphalite léthargique à 44 ans. Cataracte opérée

Cécité complète depuis 1944. A cette époque, découverte d'une myo-cardiopathie à gros coeur.

A l'entrée, l'examen somatique est négatif, mis à part l'existence d'un gros coeur. L'auscultation cardiaque est normale, la tension artérielle est à 14/9.

En août 1957 : Les radiographies osseuses montrent : au bassin une fracture consolidée du col fémoral gauche, une petite fissure osseuse à la partie inférieure du col fémoral droit juste au-dessus du petit trochanter. Au rachis aspect délavé, gommé de toute la colonne avec vertèbres biconcaves et aplatissement de la 8e dorsale, une cyphoscoliose; l'aorte est calcifiée. Sur le crâne, il existe une hyperostose frontale interne.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 112 mg, la phosphorémie à 28 mg, le produit phosphocalcique à 3.136, les phosphatases alcalines à 8,8 unités Roberts, la calciurie de 24 heures à 184 mg et la phosphaturie à 213 mg. Après injection de 176 mg de calcium intra-veineux, la calciurie de 24 heures est à 160 mg et la phosphaturie à 180 mg. Après 30 mg de vitamine D : la calciurie de 24 heures est à 200 mg et la phosphaturie à 193 mg.

Les autres examens : Cyto-chimie urinaire : traces d'albumine, assez nombreux leucocytes peu altérés isolés ou en amas, quelques hématies, pas de cylindre. Electrophorèse sanguine : protéines totales : 72 g/l - albumine : 41,4 % - alpha 1 : 15,6 % - alpha 2 : 10,7 % - bêta : 16 % - gamma : 26,3 %.

Après 14 ampoules de stérogyl 15, du 19 mars 1958 au 26 juin 1958, la calcémie est à 107 mg, la phosphorémie à 40 mg, les phosphatases alcalines à 4,5 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 223 mg et la phosphaturie à 344 mg.

En mars 1959, la malade se plaint de douleurs osseuses diffuses. La marche est impossible. La calcémie est à 97 mg, la phosphorémie à 27 mg, les phosphatases alcalines à 3,4 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 137 mg et la phosphaturie à 320 mg.

L'état cardiaque s'aggrave lentement et réagit de moins en moins bien à la thérapeutique symptomatique. Un film du bassin, en octobre 1960, montre la consolidation de la fissure du col fémoral droit. En décembre 1963, ramollissement cérébral et décès.

Examen anatomopathologique n° AH 8324 - Dr. VAUZELLE :

"Rein : néphroangiosclérose, importante scléro-hyalinose artériolaire, nombreux glomérules en pain à cacheter. Muqueuse gastrique normale. Ostéoporose, raréfaction extrême des lamelles osseuses par ostéolyse simple; aucune bordure ostéοide visible, aucune activité ostéoclastique; melle hématopoïétique pauvre en voie d'involution adipeuse."

* * * *

Obs. 30 - (N° 548) - Mme L... Clotilde, 74 ans, est hospitalisée le 26 octobre 1957 pour une décalcification généralisée.

Résumé : Femme de 74 ans présentant une ostéomalacie sénile. Douleurs diffuses. Fissures osseuses. La calcémie est à 116 mg, la phosphorémie à 30 mg, le produit calcium-phosphore à 3480, la calciurie à 91 mg et les phosphatases alcalines à 6,6 unités Bodansky. Pas de modification de la calciurie après vitamine D. Pas de biopsie osseuse. Amélioration par le stérogyl.

Antécédents : A 34 ans, hystérectomie et ovariectomie bilatérale compliquée de phlébite et d'œdème résiduel qui persiste 2 à 3 ans. Apparition à cette époque d'un petit groître avec signes d'hyperthyroïdie et surtout la malade remarque une incurvation de ses tibias et l'apparition d'une cyphose dorsale qui entraîne un raccourcissement de la taille de 10 cm. A 50 ans, découverte d'une hypertension artérielle à 22 avec épisodes d'hyposystolie. A cette date, à la suite d'un choc léger sur le genou, apparition d'une tuméfaction douloureuse de cette articulation avec hydarthrose. Des radiographies ont montré une décalcification importante et la malade est alors traitée par de la vitamine D qui entraîne une amélioration rapide des signes locaux.

A 72 ans, apparition de douleurs du sternum et des articulations chondro-sternales qui durent un an et disparaissent spontanément. A 74 ans, soit quelques mois avant son hospitalisation, la malade fait une chute en arrière. Immédiatement, apparition de douleurs lombaires basses médianes irradiant vers la fesse droite, la face antéro-externe de la cuisse et la face externe de la jambe jusqu'au dos du pied. Ces douleurs sont vives, exagérées par la toux, la position couchée. Un mois après, alors que les douleurs sciatalgiques disparaissaient ou du moins s'atténuaient, la malade se plaint de douleurs inguinales droites irradiant à la face antérieure et externe de la cuisse jusqu'au genou.

L'hospitalisation (26/10/1957) est motivée par la découverte, à la suite du tableau précédent, d'une importante décalcification du bassin.

L'examen clinique montre : une importante cyphose dorsale haute sans scoliose, une incurvation des deux jambes surtout marquée à droite, une limitation des mouvements des hanches prédominant sur l'abduction (45° à gauche et 30° à droite) et la rotation. Il n'existe pas de douleur à la pression des os. Le reste de l'examen est négatif, en dehors d'une arthrose des doigts. Le cœur est en fibrillation auriculaire lente, la tension artérielle à 20.

Les radiographies osseuses montrent, outre une décalcification généralisée, au bassin une fissure osseuse à la partie supérieure du col fémoral droit et au thorax une cyphose dorsale avec soudure antérieure des premières vertèbres dorsales.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 116 mg, la phosphorémie à 30 mg, le produit phosphocalcique à 3480, les phosphatases alcalines à 6,6 unités Roberts, la calciurie de 24 heures à 91 mg et la phosphaturie à 130 mg. Après injection de 176 mg de gluconate de calcium intra-veineux, la calciurie de 24 heures est à 102 mg. Après 30 mg de vitamine D la calciurie de 24 heures est à 85 mg et la phosphaturie à 322 mg. Après 80 mg de cortancyl, la calciurie de 24 heures est à 56 mg et la phosphaturie à 315 mg.

En février 1958, soit après 10 ampoules de stérogyl 15, la calcémie est à 105 mg, la phosphorémie à 44 mg, la calciurie de 24 heures à 142 mg et la phosphaturie à 196 mg. Les phosphatases alcalines sont à 4,5 unités Roberts. La fissure du col fémoral est cicatrisée.

Deuxième hospitalisation le 25/3/1958 pour hémiparésie gauche. La malade avait suivi régulièrement son traitement - une ampoule de stérogyl 15 par semaine et une ampoule de glucalcium par jour - elle allait bien, ne présentait aucune douleur et la marche était possible avec deux cannes.

Le 13/3/1958, monoplégie brutale du membre supérieur gauche avec secousses jacksoniennes. A l'entrée, récupération rapide du déficit moteur, mais il reste une astéréognosie.

En mars 1959, récupération complète de l'hémiplégie, mais il persiste un rhumatisme neurotrophique du membre supérieur. Il n'existe aucune douleur osseuse. Les calciuries restent basses à 34 mg par 24 heures et la phosphaturie est à 157 mg. On remet la malade au stérogyl et, après 10 gouttes pendant un mois, la calciurie est à 68 mg et la phosphaturie à 220 mg.

La malade est revue en septembre 1961. Pendant les trois années précédentes, tout allait bien, la malade ne présentait aucune douleur osseuse et tout traitement calcique et vitaminique avait été arrêté depuis 1960. Elle revient pour une reprise des douleurs dans les membres inférieurs. Les radiographies ne révèlent qu'une décalcification généralisée, il n'existe pas de fissure osseuse. On reprend la vitamine D.

* * * *

Obs. 31 (N° 328) - Mlle N... Régime, 90 ans, est hospitalisée en hospice pour raison sociale le 28 février 1958.

Résumé : Femme de 90 ans présentant une décalcification. Déminéralisation marquée et généralisée avec fissures osseuses. La calcémie est à 92 mg, la phosphorémie à 27 mg, le produit calcium-phosphore à

2484, la calciurie à 38 mg. Les phosphatases alcalines sont à 0,35 unités Bodansky. Légère diminution de la calciurie après vitamine D. Pas de bordures ostéoides mais ostéoporose majeure. Amélioration par la vitamine D. Décès par affection intercurrente.

Antécédents : En 1942, fracture du col fémoral droit et depuis la malade est confinée au lit.

L'examen clinique, chez cette malade grabataire, montre des déformations des membres inférieurs qui sont en rotation externe avec pied valgus, une cyphose dorsale importante. Le reste de l'examen est négatif; petit souffle systolique de base, la tension artérielle est à 14/9.

Les radiographies osseuses montrent : au bassin une décalcification majeure; on retrouve la fracture ancienne du col fémoral droit avec luxation complète du fût diaphysaire dans la fosse iliaque externe; il existe sur la branche ischio-pubienne gauche une fissure de MILKMAN. Au rachis, transparence osseuse avec cyphose dorsale haute et nombreux tassements vertébraux. Au thorax, qui est déformé en "corps de violon", il existe sur l'arc postérieur de la 6e côte droite une fissure osseuse.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 92 mg, la phosphorémie à 27 mg, le produit phosphocalcique à 2484, les phosphatases alcalines à 0,35 unités Roberts, la calciurie de 24 heures à 38 mg et la phosphaturie à 106 mg. Après injection intra-veineuse de 176 mg de calcium la calciurie de 24 heures est à 73 mg et la phosphaturie à 80 mg. Après 30 mg de vitamine D, la calciurie de 24 heures est à 79 mg et la phosphaturie à 111 mg.

Les autres examens : le fer sérique est à 133 gammas pour 100 cc de sérum.

Chimisme gastrique	Acidité libre	Acidité totale
Avant histamine	0	0,95
15 minutes après	0	1,15
30 minutes	0	1,31
45 minutes	0	1,32
60 minutes	0	1,10

La malade est mise au stérogyl 15.

En septembre 1958, soit après 13 ampoules de stérogyl 15, la calciurie de 24 heures est à 78 mg et la phosphaturie à 268 mg. Les radiographies du bassin montrent la consolidation de la fissure de la branche ischio-pubienne gauche.

En décembre 1959, tableau de défaillance cardiaque majeure avec exitus. Examen histopathologique AD 9983 :

"Ostéoporose moyennement développée du rachis lombaire. La corticale est normale. Sur la coupe on trouve de nombreuses travées osseuses qui sont isolées, raréfiées et diminuées de volume. Pas d'ostéomalacie visible. La moelle est pour 3/4 hématopoïétique et pour 1/4 adipeuse. Rein et estomac normaux."

* * * *

Obs. 32 - (N° 1653) - Mme B... Claudia, 73 ans est hospitalisée le 4/2/1963.

Résumé : Femme de 73 ans présentant une ostéomalacie sénile. Douleur de la hanche droite. Décalcification intense avec fissures osseuses. La calcémie est à 110 mg, la phosphorémie à 49 mg; le produit calcium-phosphore à 5390, la calciurie à 166 mg, les phosphatases alcalines à 2 unités Bodansky. Pas de rétention calcique après vitamine D. Pas de bordure ostéoeide à la biopsie. Pas d'amélioration par le calcium et les anabolisants.

Pas d'antécédent pathologique notable. Depuis un an douleur de la hanche droite surtout la nuit et à l'effort. Le matin, la hanche est raide et douloureuse mais après une période de dérouillage de quelques heures les douleurs disparaissent. La malade est alors traitée par les antalgiques et la

L'hospitalisation (4/2/1963) est motivée par la persistance des douleurs qui s'accompagnent d'une limitation de périmètre de marche qui reste autour de 1 km environ.

L'examen clinique montre : une hanche droite douloureuse à la mobilisation avec adduction nulle, abduction à 20° et une rotation externe à 30°. A gauche, tous les mouvements sont libres et les autres articulations sont normales. La colonne est souple avec scoliose dorso-lombaire. Le reste de l'examen est normal, petit souffle systolique anorganique, la tension artérielle est à 19/10. Il n'existe pas de trouble du transit.

Les radiographies osseuses montrent : au bassin, des fissures osseuses typiques sur les deux branches ischio-pubiennes et sur la branche ilio-pubienne droite; sur la tête fémorale droite, aspect d'ostéonécrose avec aplatissement du bord externe de la tête qui est rectiligne et enfoncée avec à la jonction tête-col une petite géode osseuse : cet aspect est récent puisqu'il n'existait pas sur les clichés de 1962. Au rachis, décalcification vertébrale intense avec nombreux tassements vertébraux surtout marqués sur la colonne dorsale basse, cyphose dorsale haute avec grosse arthrose antérieure, scoliose dorso-lombaire. Au thorax, il n'a pas été vu de fissure ni sur les côtes ni sur les omoplates.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 110 mg, la phosphorémie à 49 mg, le produit phosphocalcique à 5390, les phosphatases alcalines à 2 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 166 mg et la phosphaturie à 489 mg. Après injection de 176 mg de calcium intra-veineux, la calciurie de 24 heures est à 116 mg et la phosphaturie à 1600 mg. Après 30 mg de vitamine D, la calciurie de 24 heures est à 270 mg et la phosphaturie à 759 mg.

Biopsie osseuse. Examen AH 1777 - Dr. VAUZELLE :

"La biopsie n'a ramené que deux à trois minuscules fragments de lamelles osseuses. Ces fragments ne comportent pas de bordure ostéoïde, mais on ne peut infirmer le diagnostic d'ostéomalacie sur une biopsie aussi exiguë. Par ailleurs, moelle hémapoïétique sensiblement normale."

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 4.700.000 - GB = 4.000 - Hb = 99 % - vgl = 1,02 - PN = 80 - PE = 2 - L = 12 - MM = 2 - M = 4. Protéines totales à 68 g/l. La recherche des graisses dans les selles est négative.

Le bilan calcique et surtout l'augmentation de la calciurie après vitamine D et son abaissement sous phytate de soude (la calciurie tombe à 79 mg) font considérer la malade comme une ostéoporose et on traite cette femme par le calcium et les anabolisants.

Au bout de trois mois, il n'existe aucune amélioration des phénomènes douloureux. On ajoute alors au traitement une ampoule par semaine de stérogyl 15.

* * * *

L'unité de ces 4 observations est l'existence de fissures osseuses. Cliniquement, cette découverte a été fortuite dans deux cas (obs. 29 et 31) et motivée par la présence de douleurs osseuses plus ou moins diffuses dans les deux autres cas (obs. 30 et 31). Les radiographies montrent, dans tous les cas, outre une ostéoporose généralisée, des pseudo-fractures multiples dont l'aspect est identique aux images décrites par LOOSER et MILKMAN.

Les dosages biologiques sont pratiquement normaux. La calcémie est à 107 mg, la phosphorémie à 33 mg et le produit phosphocalcique à 3622. La calciurie de 24 heures est à 119 mg et la phosphaturie à 234 mg. Les phosphatases alcalines sont normales. Après injection de 176 mg de calcium la calciurie de 24 heures est à 112 mg et l'administration de 30 mg de vitamine D n'entraîne qu'une élévation discrète de la calciurie qui passe à 158 mg. Ces chiffres ne sont pas, mises à part les épreuves dynamiques qui peuvent prêter à discussion, très

caractéristiques de l'ostéomalacie. L'examen histologique n'est guère plus en sa faveur : dans deux observations (29 et 31) il existe une ostéoporose majeure.

Quelle est la place du syndrome de MILKMAN ?

Nous ne connaissons pas d'anomalie radiologique isolée, hormis certaines images congénitales, qui ne s'intègrent pas dans un contexte clinique, biologique ou anatomique. Les pseudo-fractures ou fissures osseuses représentent un signe cardinal de l'ostéomalacie et nous croyons que le syndrome de MILKMAN n'est qu'une forme symptomatique de l'ostéomalacie et il est bien probable que si la biopsie osseuse avait été faite au niveau de la fissure elle-même, elle aurait découvert de nombreux ostéoblastes et des bordures ostéoides.

Que penser des formes localisées du syndrome de MILKMAN et en particulier des formes thoraciques dont GUICHARD s'est fait le défenseur ? Cet auteur rapporte, en 1963, une statistique globale de 110 cas, dans laquelle les fissures osseuses sont en relation avec une affection pulmonaire. Bien que, dans ces différentes observations les fractures de côtes soient multiples, il ne nous semble pas que "le syndrome de MILKMAN-LOOSER thoracique solitaire" entre dans le cadre du véritable syndrome de MILKMAN c'est-à-dire de l'ostéomalacie.

L'opposition, encore faite par certains auteurs, entre ostéomalacie et syndrome de MILKMAN ne semble plus de mise et ne fait qu'embrouiller le chapitre, déjà vaste, des ostéoses décalcifiantes.

Ainsi, à côté de la forme typique de l'ostéomalacie telle que nous l'avons définie, il semble logique de décrire des aspects mono-symptomatiques. Faut-il les multiplier ? Peut-on affirmer une ostéomalacie sur une simple rétention calcique ? Nous ne le pensons pas. Une maladie, même si celle-ci est un syndrome aux étiologies multiples, peut-elle se définir par une seule anomalie biologique ? La découverte de ce que l'on pourrait appeler une "cause valable" ne semble pas, non plus, suffisante.

Le danger n'est-il pas de ranger dans l'ostéomalacie toutes les ostéoses décalcifiantes qui ne peuvent recevoir une étiquette étiologique précise ? Après avoir refusé, pendant longtemps, droit de cité à cette affection, ne risque-t-on pas de voir l'ostéomalacie devenir la plus fréquente des ostéopathies ?

CHAPITRE VII

LES FORMES ASSOCIEES

A côté de l'ostéomalacie syndrome biologique, radiologique et autonome par carence phosphocalcique et surtout vitaminique, il existe toute une série d'ostéopathies décalcifiantes où un tel syndrome peut se rencontrer.

I - OSTEOMALACIE ET HYPERPARATHYROIDIE

La biopsie osseuse, dans l'hyperparathyroïdie, montre un bouleversement de la structure haversienne, une destruction des travées osseuses par les ostéoclastes et leur remplacement par des plages de tissu fibreux et au niveau des tumeurs brunes par un amas de cellules géantes; surtout, elle montre l'existence paradoxale de larges bordures ostéoides avec ostéoblastose dont l'association aux signes d'ostéolyse est un des meilleurs critères de la maladie.

Il peut s'agir d'une ostéite fibro-kystique typique à laquelle s'associent des fissures de LOOSER, comme l'ont rapporté COSTE, DELBARRE et CHAOUAT, et GUEGUENY.

Mais il est des cas inverses où la maladie se présente comme une ostéomalacie authentique et dans lesquels, au cours de l'évolution, apparaissent des signes d'hyperparathyroïdie : signes biologiques, pouvant parfois être le fait d'une surcharge en vitamine D, signes radiologiques surtout avec ses érosions périostées et ses kystes.

Les observations de GOUCH, LLOYD et WILL, de FRASER, que nous avons citées peuvent se ranger dans ce groupe.

LICHTWITZ, de SEZE, HIOCO et BORDIER publient l'observation d'une malade dont le diagnostic initial fut celui d'ostéomalacie. Après administration de vitamine D, on note une augmentation de la calcémie et de la calciurie et l'intervention révèle une hypertrophie-hyperplasie des trois parathyroïdes.

Nous rapportons une observation de cette association.

Obs. 33 - (N° 767) - S. D... Marie, 52 ans, est hospitalisée le 27 avril 1959 pour des douleurs de la hanche gauche et de la colonne lombaire.

Résumé : Femme de 52 ans présentant une hyperparathyroïdie ayant débuté sous la forme d'une ostéomalacie. Fissures osseuses. La calcémie est à 98 mg, la phosphorémie à 25 mg, le produit calcium-phosphore à 2450, la calciurie à 213 mg, les phosphatases alcalines à 11 unités Roberts. Ebauche de bordures ostéoides. Amélioration clinique par la vitamine D pendant 3 ans jusqu'à la découverte de kystes polylobés.

Antécédents : Aboès froid des deux épaules et des deux coudes à 20 ans. Troubles digestifs vagues que l'on rattache à une petite insuffisance hépatique. Toujours bien réglée, actuellement période pré-ménopausique.

L'hospitalisation (27/4/1959) est motivée par l'existence de douleur de la hanche gauche d'apparition progressive et qui s'accompagne de douleur des lombes et du cou. La marche est difficile.

L'examen, chez cette malade en bon état général, montre aux hanches où tous les mouvements sont libres une abduction douloureuse des deux côtés. Le reste de l'examen est négatif. La tension artérielle est à 12/7.

Les radiographies osseuses montrent : au rachis une arthrose cervicale discrète, une cyphose dorsale très marquée avec agrafes ostéophytiques antérieures, une décalcification lombaire très marquée avec vertèbres biconcaves. Au bassin : fissures sur les branches ischio et ilio-pubiennes droites, fissure sur le bord inférieur du col fémoral gauche avec petite géode supérieure que précise bien les tomographies. Au thorax : fissure du bord externe de l'omoplate droite et fracture consolidée de l'arc postérieur de la 6e côte gauche.

Le bilan phosphocalcique : la calcémie est à 98 mg, la phosphorémie à 25 mg, le produit calcium-phosphore à 2450, les phosphatases alcalines à 11 unités Roberts, la calciurie de 24 heures à 213 mg et la phosphaturie à 520 mg. Après injection intra-veineuse de 176 mg de calcium, la calciurie de 24 heures est à 373 mg et la phosphaturie à 520 mg.

Biopsie osseuse. Examen AD 3615 - Dr. VAUZELLE :

"Cette biopsie montre d'une part une raréfaction osseuse de type ostéoporotique avec agrandissement des cavités médullaires et d'autre part la présence d'assez nombreux alignements d'ostéoblastes associés parfois à des ébauches de bordures ostéoides. De plus, dans une zone limitée de la préparation on constate l'existence d'une vaste encoche de résorption ostéoclastique dont le fond contient quatre à cinq cellules géantes multinuclées. Malgré le caractère exigü de cette biopsie, l'aspect d'ensemble des lésions s'accorderait assez bien avec le diagnostic d'ostéose parathyroïdienne."

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 4.480.000 - GB = 9.600 - Hb = 10 % - vgl = 1,02 - PN = 59 - L = 20 - MM = 16 - M = 5. Les phosphatases acides sont à 28 unités Bodansky. Il n'existe pas de bacille de Koch dans les crachats et le liquide gastrique. La recherche des cellules LE est négative de même que la réaction de Waaler-Rose et au latex.

On donne à la malade 2 ampoules de stérogyl 15 par semaine. Après 4 ampoules, soit 15 jours après, la malade se plaint d'anorexie, de nausées et de vomissements sanglants. L'examen clinique est négatif. La mobilité des hanches est normale et non douloureuse. Les radiographies du bassin montrent une calcification de la fissure du col fémoral gauche et un épaissement des cals ilio et ischio-pubiens droits. La calcémie est à 133 mg et la phosphorémie à 15 mg.

Deuxième hospitalisation le 15/9/1962. La malade n'a pas repris de stérogyl depuis 3 ans. Elle allait mieux et ne souffrait plus. Elle revient pour l'apparition récente d'une tumeur de la clavicule. Les radiographies montrent des kystes polylobés de l'extrémité externe de la clavicule gauche et de la tête humérale du même côté. La calcémie est à 130 mg et la phosphorémie à 20 mg.

La malade est perdue de vue, mais on apprend par son médecin traitant que les douleurs vont en s'aggravant, l'état général s'altère tandis qu'apparaissent constipation et polyurie.

Devant l'existence d'hyperparathyroïdie et d'ostéomalacie, on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une hyperparathyroïdie avec hyperostéïdose expliquant l'aspect malacique ou, au contraire, de la transformation en ostéite fibrokystique d'un hyperparathyroïdisme secondaire.

En faveur de cette dernière hypothèse, nous avons retrouvé dans la littérature trois observations qui permettent de discuter cet enchaînement. DECOURT, MASMONTAIL et GUILLAUMIN à propos d'un cas d'ostéose fibrokystique de type RECKLINGHAUSEN avec hypocalcémie posent le problème de la transformation d'un hyperfonctionnement parathyroïdien en une véritable hyperplasie de type ostéite fibro-kystique : leur malade présentait, après une troisième grossesse, un aspect radiologique et histologique de maladie de RECKLINGHAUSEN. MACH trouve, chez un malade ostéomalacique, des taches pigmentées et un certain degré d'ostéite fibreuse mais la régression des taches pigmentaires sous vitamine D est plus en faveur d'une simple hyperactivité, peut-être plus importante que classiquement. Tout récemment, GLANVILLE et BLOOM découvrent, chez un malade ostéomalacique traité par le déhydrotachystérol, deux adénomes parathyroïdiens et ces auteurs émettent l'idée que l'hyperplasie réactionnelle à l'hypocalcémie de l'ostéomalacie peut conduire à un adénome.

DAVIES, DENT et WILLCOM, PLUGH et KYLE (cités par LICHTWITZ) ont rapporté des observations analogues d'ostéomalacie où l'intervention a révélé l'existence d'un adénome parathyroïdien.

ALBRIGHT et REIFENSTEIN considèrent que l'ostéodystrophie rénale est une forme d'ostéite fibreuse due à l'acidose plutôt qu'à la sécrétion excessive d'hormone parathyroïdienne. Mais il faut remarquer, avec STANBURY, que la correction de l'acidose ne modifie pas le bilan calcique et reste sans effet sur la maladie osseuse.

Il nous semble que ces formes d'ostéomalacie avec apparition ou découverte secondaire d'un adénome parathyroïdien sont, en fait, des hyperparathyroïdies primitives à traduction ostéomalacique.

II - OSTEOMALACIE ET MYELOME MULTIPLE

Cette association semble assez rare et l'ostéomalacie est de type élimination réalisant un syndrome de TONI-DEBRE-FANCONI. Il semble que ce soit SIROTA et HAMERMAN, en 1954, qui aient rapporté la première observation de cette association. ENGLE et WALLIS, en 1957, décrivent un cas caractérisé histologiquement par des inclusions cytoplasmiques comparables à "un cristal" au niveau des cellules réticulées de la moelle et des autres tissus et dans les cellules épithéliales du rein.

En 1963, COSTANZA et SMOLLER décrivent à nouveau une telle association et retrouvent les mêmes lésions histologiques notées par ENGLE. Ces deux auteurs ne citent à leur connaissance que trois autres observations : celle de DRAGSTED

et HJORTH en 1956, celle de MUNTENDAM en 1958 et celle de SHORT et SMITH en 1959.

Récemment, ARLET, VIDAL et SEBBAG rapportent un cas de maladie de Kahler avec syndrome de LOOSER-MILKMAN, traduit biologiquement par une hypercalciurie sans hypercalcémie.

L'ostéomalacie est liée à la néphropathie kahlérienne qui entraîne une perte à la fois phosphorée et calcique. FANCONI dans deux observations infantiles avait trouvé une plasmocytose périphérique et ENGLE et WALLIS en examinant par chromatographie trente myélomes trouvent neuf fois une amino-acidurie appréciable.

Le petit nombre d'observations d'une telle association semble pouvoir s'expliquer facilement par l'évolution relativement rapide de cette hémopathie ostéotrope maligne.

III - OSTEOMALACIE ET MALADIE DE PAGET

De SEZE avait noté, pendant l'épidémie d'ostéopathie de famine entre 1942 et 1945, la prédilection de l'ostéomalacie pour les pagétiques qui semblaient très sensibles à une carence calcique d'origine alimentaire.

Nous rapportons une observation de cette association.

Obs. 34 - (N° 1179) - S. B... Lucienne, 59 ans, est hospitalisée le 23 mars 1961 pour coxarthrose.

Résumé : Femme de 59 ans présentant une maladie de PAGET qui a débuté sous la forme d'une ostéomalacie. Douleurs inguinales, démarche "en canard". Nombreuses fissures osseuses avec aspect pagétique d'une vertèbre lombaire. La calcémie est à 87 mg, la phosphorémie à 22 mg, le produit calcium-phosphore à 1914, la calciurie à 61 mg, les phosphatases alcalines à 21 unités Bodansky. Pas de modifications de la calciurie après vitamine D. Pas de bordures ostéoides. Guérison des fissures par le stérogyl.

Antécédents : Nombreuses interventions chirurgicales : en 1918, fixation utérine pour rétroversion, appendicectomie; en 1928, néphrectomie droite pour hydronéphrose lithiasique; en 1932 hystérectomie et ovariectomie bilatérale. Fièvre typhoïde à 25 ans dont la malade garde une colite séquellaire. En 1944, hydarthrose des deux genoux avec douleurs des épaules et des pieds. En 1958, la malade est traitée par la cortisone pour une coxarthrose, traitement vite interrompu étant donné la réapparition d'un eczéma antérieur. En janvier 1960, apparition d'un état sub-fébrile avec douleur des deux hanches gênant considérablement la marche.

L'hospitalisation (23/3/1961) est motivée par l'exagération des douleurs inguinales droite et gauche.

L'examen clinique : la marche est "en canard"; aux hanches les mouvements sont douloureux et limités (flexion à 120° des deux côtés, abduction 20° à droite). Il n'existe pas de douleur à la pression des os. Le reste de l'examen est négatif. Dédoubllement sigmoïdien au foyer aortique, la tension artérielle est à 12/7.

Les radiographies osseuses montrent : au bassin des fissures des deux branches ischio-pubiennes, un aspect ouaté des corticales qui paraissent épaissies. Au niveau de la colonne on retrouve cet aspect nuageux avec vertèbres en cadre, surtout sur les deux dernières vertèbres lombaires. Au thorax, fissure horizontale sur le bord externe de l'omoplate droite.

Le syndrome phosphocalcique : la calcémie est à 87 mg, la phosphorémie à 22 mg, le produit phosphocalcique à 1914, les phosphatases alcalines à 21 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 61 mg et la phosphaturie à 228 mg. Après injection de 176 mg de calcium intra-veineux la calciurie de 24 heures est à 95 mg et la phosphaturie à 116 mg. Après 30 mg de vitamine D la calciurie de 24 heures est à 63 mg et la phosphaturie à 361 mg.

Biopsie osseuse : Examen AF 2858 - Dr. VAUZELLE :

"Cette biopsie montre des lamelles osseuses épaissies largement anastomosées entre elles; en plusieurs points ces lamelles sont bordées par des alignements discontinus d'ostéoblastes tantôt aplatis, tantôt cubiques à cytoplasme fortement basophile. A noter l'existence d'une transformation fibrillaire et même en certains points franchement fibreuse des cavités médullaires; par endroit ces cavités contiennent quelques cellules hématopoïétiques résiduelles."

Les autres examens : Numération-Formule sanguine : GR = 4.400.000 - GB = 7.000 - Hb = 90 % - vgl = 1 - PN = 70 - PE = 9 - L = 19 - M = 2. Electrophorèse sanguine : protéines totales à 63 g/l avec albumine = 44,4 % - alpha 1 = 5,15 % - alpha 2 = 12,1 % - bêta = 17,1% - gamma = 21,2%. La recherche des graisses dans les selles montrent : graisses neutres = +, acides gras = ++/.

Chimisme gastrique :	Acidité libre	Acidité totale
1/4 d'heure après histamine	0,36	1,46
1/2 heure	2,23	2,92
3/4 d'heure	2,55	3,50
1 heure	0,98	2,19

La malade reçoit 2 ampoules de stérogyl 15 par semaine et 2 mois après : les douleurs ont complètement disparu, les fissures se sont consolidées. La calcémie est à 79 mg, la phosphorémie à 44 mg, les phosphatases alcalines à 14,4 unités Bodansky, la calciurie de 24 heures à 180 mg et la phosphaturie à 418 mg.

Malgré l'impression radiologique, on ne retient pas à ce moment là le diagnostic de PAGET ostéomalacique et on pense qu'il s'agit d'une ostéomalacie pure. La malade quitte le service avec des gouttes de stérogyl.

Deuxième hospitalisation le 5 août 1961. L'état général est transformé. La malade ne souffre pratiquement plus sauf quelques douleurs lombaires avec gonalgies. Les radiographies osseuses montrent la constipation des fissures mais les images radiologiques de PAGET sont alors évidentes avec épaississement marqué des corticales, aspect ouateux du crâne et vertèbres lombaires en cadre.

Les dosages biologiques montrent une phosphorémie à 41 mg, une calciurie de 24 heures à 38 mg et une phosphaturie à 412 mg. Les phosphatases alcalines sont à 5 unités Bodansky. Après 15 mg de vitamine D, la calciurie de 24 heures est à 33 mg et la phosphaturie à 213 mg. On laisse partir la malade avec calcium per os et 20 gouttes de stérogyl, 20 jours par mois.

Troisième hospitalisation le 11/1/1962. La malade va très bien; il n'existe pratiquement plus aucune douleur, l'état général est excellent et la malade a repris 23 kg. Les radiographies confirment l'évolution pagétique et la calcémie est à 96 mg, la phosphorémie à 31 mg, la calciurie de 24 heures à 86 mg, les phosphatases alcalines sont à 1,6 unités Bodansky.

Quatrième hospitalisation le 11/9/1963. Il n'existe aucune douleur. Les images radiologiques sont caractéristiques de la maladie de PAGET, la calciurie est à 97 mg et la phosphaturie à 730 mg. On laisse partir la malade avec 5 gouttes de stérogyl.

On revoit cette malade le 4/7/1964 et le 3/7/1965, elle va très bien.

Cette observation est intéressante car le tableau radiologique avec ses fissures osseuses et biologiques avec la diminution du produit calcium-phosphore et l'hypocalciurie est caractéristique de l'ostéomalacie. La guérison des fissures et l'amélioration clinique par la vitamine D était un argument de plus. Ce n'est que l'évolution radiologique ultérieure qui a permis d'affirmer la maladie de PAGET.

L'association entre ostéomalacie et PAGET se résume en deux possibilités :

- ou bien il s'agit d'une ostéose pagétique évidente dans laquelle on peut trouver une hyperostéoblastose, mais ce seul signe ne permet pas de mettre en doute le diagnostic;
- ou bien il s'agit d'un PAGET ostéomalacique où les premiers signes sont représentés par une diminution de la calcémie, de la phosphorémie et par suite du produit phosphocalcique avec hypocalciurie. Les phosphatases alcalines élevées n'ont pas en elle-mêmes de valeur très significative mais associées aux signes précédents elles évoquent l'ostéomalacie d'autant que peuvent exister des signes radiologiques évocateurs à type de fissures osseuses. La ressemblance est d'autant plus frappante que la vitamine D entraîne une amélioration tant clinique que radiologique.

La difficulté du diagnostic dans ce dernier cas s'explique par un certain nombre de faits : la maladie de PAGET entraîne un bouleversement de la structure osseuse avec souvent, pour conséquence, une avidité calcique expliquant les signes biologiques dits "de carence"; l'apparition au cours de l'évolution de l'ostéose pagétique de fractures du fémur n'est pas exceptionnelle et récemment NICHOLAS et KILLORAN ont insisté sur la possibilité de fissures osseuses tout à fait comparables aux traits de LOOSER-MILKMAN, souvent prélude à une fracture plus complète; enfin, la vitamine D fait partie de l'arsenal thérapeutique de la maladie de PAGET et ce que l'on pourrait appeler le "test thérapeutique" perd ainsi de sa valeur. Le problème se complique encore par l'existence de PAGET localisé, simple curiosité radiologique sans évolution particulière et une carence ou un trouble de l'absorption calcique peut très bien se surajouter à cette ostéopathie, dont le devenir des formes localisées reste assez mystérieux. Enfin, il ne faut pas perdre de vue que tous les PAGET sont, histologiquement, ostéomalaciques.

IV - LES AUTRES ASSOCIATIONS D'OSTEOMALACIES

a) Ostéomalacie et hyperthyroïdie

Il semble que ce soit Von RECKLINGHAUSEN, en 1891, qui ait rapporté le premier cette association. De SEZE cite quelques observations d'ostéodose au cours des ostéoses thyroïdiennes. CLERKIN et coll., en 1964, étudient les troubles osseux chez 15 malades présentant une hyperthyroïdie : 5 fois la calciurie est égale ou inférieure à 50 mg, les phosphatases alcalines sont élevées dans 14 cas mais les auteurs rapportent des chiffres de 4 à 6 unités Bodansky, surtout il existe une rétention calcique à 72 % contre 50 % dans le groupe témoin, enfin, les radiographies montrent, dans 6 observations, une transparence osseuse mais, dans aucun cas, il n'a été trouvé de signe spécifique d'ostéomalacie.

Les études isotopiques avec le calcium et le strontium montreraient d'après CLERKIN une accrétion et une résorption osseuse accélérées.

b) Ostéomalacie et hypoparathyroïdie

Si dans l'hypoparathyroïdie, le squelette est le plus souvent normal ou hypercondensé, il est des cas, rares il est vrai, où la transparence osseuse est augmentée et la biopsie révèle des bordures ostéoïdes. Il s'agirait d'une "a-calcification" due soit à une diminution de l'anabolisme osseux par insuffisance d'action des ostéoblastes soit à un trouble métabolique indirect par les modifications phosphocalciques.

Cette association est particulièrement intéressante car elle montre la possibilité d'ostéomalacie dans des conditions où il n'est pas question de discuter un hyperparathyroïdisme secondaire.

c) Ostéomalacie et hémopathies

BOUCHUT, LEVRAT et GUICHARD décrivent, en 1934, la myélose ostéomalacique caractérisée par une ostéoporose diffuse et une hyperplasie myéloïde globale. L'observation de ces auteurs est celle d'un homme hospitalisé pour des douleurs diffuses et une gêne à la marche; l'examen clinique est négatif hormis une cyphose dorsale à grand rayon; les radiographies révèlent une décalcification vertébrale diffuse avec tassement de la première vertèbre lombaire; l'évolution est rapide vers la mort et la vérification montre une fracture transversale du sternum avec surtout un ramollissement extrême et généralisé de toute la colonne; les côtes, le fémur et le crâne sont normaux; l'histologie note une disparition complète de la substance osseuse. Ces auteurs citent trois observations étrangères qui peuvent se ranger dans ce groupe : celles de MEEK (1908), de DWILKOFF et de GRULEE, de APPELBACH et LEMASTER et concluent en disant "la myélose ostéomalacique doit donc être entièrement séparée de la grande ostéomalacie classique; elle appartient par contre au groupe encore mal défini des syndrômes ostéomalaciques." On peut se demander, vu l'absence de données biologiques, de fissure osseuse et d'ostéïdose ou d'hyperostéoblastose si la myélose ostéomalacique mérite sa place dans les syndrômes ostéomalaciques.

Les leucoses aiguës entraînent parfois une ostéoporose, l'existence de fractures souvent latentes ne permet pas de parler d'ostéomalacie. Les leucémies lymphoïdes s'accompagnent parfois de douleurs osseuses et de décalcification.

Nous ne reparlerons pas de l'association de l'ostéomalacie avec le myélome multiple et les anémies pernicieuses. Il ne faut pas oublier, enfin, que deux affections peuvent coexister sans lien l'une par rapport à l'autre.

CHAPITRE VIII

P A T H O G E N I E

L'ostéomalacie est définie comme une absence ou une insuffisance de minéralisation osseuse due à une carence phosphocalcique par avitaminose D. Nous rappellerons d'abord quelques notions d'ostéogénèse pour étudier ensuite les causes de l'ostéoidose.

L'os est constitué de deux parties :

- une matrice osseuse organique ou tissu ostéοide composé pour 5 % d'une substance fondamentale faite de mucopolysaccharides et en particulier de sulfate de chondroïtine et d'acide hyaluronique et de carbo-hydrates et pour 95 % de fibres collagènes formées d'acides aminés, surtout glyco-colle, proline, hydroxyproline et acide glutamique, qui selon le schéma de CRICK et RICH (1955) sont associés en chaînes polypeptidiques enroulées autour d'un axe.
- une nappe minérale phosphocalcique dont la réunion à la matrice osseuse forme le cristal osseux.

La formation du cristal osseux se fait en trois étapes :

1. la première est l'édification d'une substance calcaïfine dite pré-osseuse formée à partir des ostéoblastes. Cette propriété calcaïfine est liée à la sulfatation et à la polymérisation des mucopolysaccharides qui se transforment en chondroïtine sulfate α substance calcaïfine.
2. la deuxième étape est la nucléation, c'est-à-dire la précipitation du cristal qui se fait sous la forme de cristaux d'hydroxy-apatite comme le montre la diffraction aux rayons X, mais la question reste posée de savoir s'il s'agit de cristaux d'hydroxy-apatite ou de phosphate tricalcique : la différence résidant, en fait, dans la stabilité du composé et le phosphate tricalcique correspondrait à de l'hydroxy-apatite ayant absorbé des ions $\text{HPO}_4 =$. Cette nucléation est sous la dépendance du produit calcium-phosphore.
3. la troisième phase correspond à l'accroissement du cristal, c'est l'étape de cristallisation.

Les travaux de NEUMAN et GLIMCHER permettent de penser que la capacité à former le nucléus réside dans le collagène lui-même et plus particulièrement dans les agglomérats macro-moléculaires de proto-collagènes ayant une périodicité axiale comprise entre 640 et 700 Å. Les premiers cristaux apparaîtraient dans la fibrille collagène elle-même au niveau de la couche riche en électrons et certains auteurs pensent que les acides aminés forment un arrangement ~~atomique~~ qui serait peu différent de celui formé par le cristal d'hydroxyapatite.

GLIMCHER admet que seules les fibrilles présentant la périodicité de 640 Å sont capables de se calcifier in-vitro. Cet auteur a montré, en utilisant des fibrilles de collagènes reconstituées, que celles-ci peuvent fixer une quantité importante de phosphate minéral sous forme d'orthophosphate. FREUDENBERG et GYORGY (cités par STANBURY) émettent l'idée que le point de départ de la calcification est la liaison calcique avec les acides mucopolysaccharides de la matrice osseuse. Des études récentes avec DUDLEY et SPIRON font intervenir des facteurs cellulaires dans la minéralisation.

Nous rappellerons très brièvement les différentes hypothèses qui essayent d'expliquer la précipitation ou la nucléation.

- ROBINSON, en 1923, trouve de grandes quantités de phosphatases alcalines dans l'os en formation et pense que celles-ci rompent les liaisons des esters phosphoriques en libérant les groupements PO_4 , en sature le milieu et par combinaison avec le calcium précipite dans la trame organique.

- GUTMAN, en 1949, précise les rapports étroits entre la glycogénolyse, les esters phosphoriques et la calcification. Ces esters phosphoriques proviendraient des hydrates de carbone qui se sont accumulés dans les zones en voie d'ossification.

- CARTIER fait intervenir le triphosphate d'adénosine qui libère les pyrophosphates et autour de ces corps se formerait la nucléation.

LES CAUSES DE L'OSTEOIDOSE

1. Est-ce une carence calcique ?

En sa faveur, s'inscrivent des arguments cliniques et biologiques.

L'ostéomalacie se rencontre, en effet, dans les cas où il existe soit une insuffisance d'apport par carence alimentaire ou par trouble de l'absorption intestinale comme dans les stéathorées quelle qu'en soit la cause, soit, au contraire, une élimination exagérée du calcium comme dans le diabète calcique.

L'hypocalcémie, dénominateur commun des ostéomalacies d'apport, semble confirmer ces données (il semble que cette hypocalcémie soit la conséquence d'une mauvaise absorption intestinale comme en témoigne le taux élevé du calcium fécal, encore qu'il puisse s'agir d'une élimination exagérée d'un calcium venant de l'os).

D'autres arguments s'inscrivent contre le rôle de cette carence calcique en elle-même.

Expérimentalement, LOOSER n'a jamais observé d'ostéomalacie par carence calcique chez l'animal. Mac COLLUM, SHIPPLEY et PARK, SIMMONDS, par privation calcique chez le rat, observent des lésions osseuses, caractérisées par des trabécules et une fragilité osseuse : il y a ostéoporose sans trouble de l'ostéogénèse et sans édification de tissu spongioïde. Ces travaux ont été confirmés plus récemment par LIGHT et FEY. La carence calcique expérimentale entraîne une ostéoporose et non une ostéomalacie.

Les ostéomalacies d'élimination ont un taux de calcium sanguin normal.

L'exploration cinétique isotopique indique un haut degré d'hyperactivité osseuse presque toujours proportionnelle à l'extension des bordures ostéoïdes. Ce pool calcique élevé s'inscrit donc contre une carence calcique stricto-sensu. S'il existe une carence calcique au niveau de l'os, il existe parallèlement une masse calcique échangeable augmentée qui est due à l'absence de fixation osseuse.

Ainsi, la carence calcique en elle-même ne semble pas la cause de l'ostéoidose.

2. Est-ce une carence phosphorée ?

En sa faveur on peut noter les ostéomalacies rencontrées au cours des diabètes phosphorés ou des diabètes phospho-glucosaminés où il n'existe pas ou peu de perte calcique et où le tableau biologique est dominé par l'hypophosphorémie. Il en est de même dans le rachitisme commun de l'enfance où la chute du phosphore sanguin, est un des stigmates caractéristiques. L'action favorisante de hautes doses de phosphore dans les ostéomalacies vitamino-résistantes s'inscrit dans ce sens.

On connaît l'importance du phosphore dans la nucléation, étape indispensable dans la formation osseuse.

Mais contre ce rôle unique s'inscrivent toutes les autres ostéomalacies où le phosphore sanguin est peu diminué.

3. En fait, si les variations de la calcémie et de la phosphorémie ne peuvent par elles-mêmes isolément créer une ostéoidose, la carence phosphocalcique semble par contre un facteur capital dans la genèse de l'ostéoidose.

Une des caractéristiques biologiques de l'ostéomalacie est la diminution du produit calcium-phosphore que NORDIN aurait voulu remplacer par le produit $(\text{calcium})^3 \times (\text{phosphore})^2$.

Il semble que le déséquilibre phosphocalcique agisse localement au niveau de l'os. Comme nous l'avons vu dans le rappel de l'ostéogénèse, il faut un

produit phosphocalcique adéquat pour que se produise la nucléation puis la cristallisation. Une diminution de ce produit empêche donc la précipitation des ions calciques et phosphorés au niveau de l'os et par voie de conséquence la minéralisation.

L'explication des bordures ostéoides, signature anatomique de cette absence de minéralisation, n'est facilement compréhensible qu'à ces conditions.

Mais contre cette carence phospho-calcique s'inscrivent les authentiques ostéomalacies avec fissures de MILKMAN et bordures ostéoides sans diminution du produit phosphocalcique. Certes, dans certains cas la conservation du produit est due à des variations en des sens différents des ions calciques et phosphorés et la déminéralisation peut, semble-t-il, encore s'expliquer par un produit local inadéquat. Mais lorsque la calcémie et la phosphorémie sont normales, cette explication n'est plus valable - encore faut-il remarquer que le taux sanguin de ces ions n'est peut-être pas le reflet exact de leurs concentrations au niveau de l'os.

Et sur des arguments plus philosophiques, HODGE pense que la complexité du cristal d'hydroxy-apatite ne peut dépendre seulement d'une simple variation de produit.

4. Est-ce une carence en vitamine D ?

De nombreux arguments plaident en sa faveur.

Expérimentaux : c'est en essayant de reproduire les expériences de MELLANBY (1918) que Mac COLLUM, SHIPPLEY et PARK, SIMMONDS réussirent en 1921 à reproduire le rachitisme chez l'animal par carence en vitamine D.

Cliniques : de nombreux cas d'ostéomalacies ont été décrits par carence en vitamine D soit qu'il s'agisse d'une carence exogène ou surtout d'une absence de synthèse endogène par privation des radiations solaires nécessaires à sa synthèse, et nous avons vu que les premières ostéomalacies ont été rapportées dans des pays peu ou pas ensoleillés.

Thérapeutiques : la guérison de l'ostéomalacie est obtenue par la vitamine D. Encore faut-il remarquer que certaines guérisons ne sont obtenues qu'au prix d'une thérapeutique prolongée et que les rechutes sont fréquentes après cessation de la thérapeutique.

Mais la carence vitaminique agit par les troubles du métabolisme phosphocalcique qu'elle entraîne. En effet la vitamine D intervient en 3 points :

1. au niveau de l'intestin, la vitamine D favorise l'absorption du calcium. Chez l'animal la carence vitaminique entraîne une augmentation du calcium fécal qui est corrigée par l'administration de vitamine D et chez l'homme les bilans calciques, comme nous l'avons vu, donnent des résultats semblables.

Nous rappellerons que le calcium présente deux zones d'absorption intestinale :

- L'une au niveau du duodénum et peut-être pour HARRISON dans le grêle distal, où la vitamine D n'intervient pas, c'est la classique "pompe à calcium" ou absorption active dont l'importance est démontrée par les guérisons de l'ostéomalacie, lors du rétablissement du circuit duodénal lorsque celui-ci a été interrompu au cours de la gastrectomie. Cette absorption permettrait, en fait, seulement la fixation du calcium à la surface de la muqueuse.

- La deuxième zone d'absorption calcique dite passive se fait dans le reste du grêle sans qu'un segment spécifique puisse être isolé, et où intervient la vitamine D. Mais il semble que cette vitamine puisse accroître le territoire susceptible d'absorber le calcium, soit parce qu'elle augmente l'acidité du contenu intestinal, soit qu'elle augmente la teneur des ions citriques dans sa traversée intestinale.

Quant à l'action de la vitamine D sur l'absorption intestinale du phosphore, elle reste controversée; il semble qu'elle intervienne de façon indirecte par son effet sur la pénétration des ions calciques dans les cellules de la muqueuse intestinale.

2. Au niveau du rein, la vitamine D diminue l'excrétion du phosphore ce qui entraîne une augmentation de la phosphorémie, et apparaît ainsi avoir une action anti-parathormone. Mais les différentes expérimentations donnent parfois des résultats contradictoires et dans l'action de la vitamine D, sur le métabolisme phosphoré, il faut tenir compte de l'action secondaire des parathyroïdes et de l'état de carence vitaminique.

La vitamine D intervient aussi sur l'élimination calcique, classiquement par augmentation de la filtration glomérulaire. En fait, l'existence de calciurie très basse malgré une calcémie normale et l'augmentation de la calciurie par injection de vitamine D sans modification de la calcémie permettent de penser à une action tubulaire, au moins additionnelle de cette vitamine.

3. Au niveau de l'os, l'action reste complexe.

Il est certain que la vitamine D a une action ostéolytique (effet CARLSSON). Expérimentalement, le calcium radio-actif fixé sur l'os est libéré plus facilement si l'animal reçoit de la vitamine D. De plus l'administration de fortes doses de vitamine ne modifie pas l'absorption intestinale du calcium alors que la calcémie s'accroît. Il y a donc une libération du calcium par l'os.

Mais d'autre part, la vitamine D semble favoriser la fixation du calcium sur l'os. Expérimentalement NICOLAYSEN et SHIMOTORI (cités par FREDERICH) trouvent respectivement chez le rat et le chien une fixation calcique accrue après administration de petites et même de grosses doses de vitamine D. On peut se demander, cependant, si cette action n'est pas due aux modifications de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.

LICHTWITZ et PARLIER pensent que tant qu'il existe du tissu ostéoïde c'est la fixation calcique qui prédomine.

Quant au mécanisme intime de l'action de la vitamine D sur la stimulation du transport calcique, il reste assez mal connu. Il semblerait qu'il existe un effet direct de la vitamine D sur les membranes cellulaires ou subcellulaires. D'après GADJOS, les principaux arguments de cette théorie seraient représentés par l'action de cette vitamine sur les échanges de calcium entre les mitochondries et leur milieu, l'effet de celle-ci sur la biosynthèse des phospholipides constituant les membranes, enfin par l'accumulation de la vitamine D dans les membranes de cellules rénales et intestinales. Mais comme le remarque cet auteur, le temps de latence de l'action de la vitamine D compris entre quatre et seize heures quel que soit le mode d'administration et l'absence de modification de l'absorption calcique par injection directe de vitamine D dans un segment intestinal isolé alors que cette absorption est notablement augmentée si l'administration a lieu chez l'animal avant l'exclusion de cette anse sont contre une action directe de la vitamine D. Les études de l'action de l'actinomycine D sur le métabolisme du calcium semblent indiquer le rôle des parathyroïdes dans l'action de la vitamine D.

GADJOS rapporte les conclusions de deux groupes de chercheurs sur cette action et nous nous permettrons de lui emprunter son analyse.

- ZULL, CHARNOWSKA-MISZTAL et de LUCA étudient l'absorption intestinale du calcium chez des rats soumis à un régime carencé en vitamine D après administration de vitamine D par tubage gastrique dont la moitié du lot reçoit une injection intra-péritonéale d'actinomycine D. Cet antibiotique empêche l'élévation de la calcémie par absence d'absorption intestinale. Si cet antibiotique est administré non plus deux heures avant la vitamine mais dix heures avant ou directement dans la lumière intestinale, il n'exerce aucun effet sur les modifications de l'absorption calcique. De plus, cette inhibition de l'absorption n'est pas levée par un excès d'hormone parathyroïdienne. Ces auteurs émettent l'hypothèse suivante : la vitamine D n'agit pas directement sur le métabolisme du calcium, mais indirectement en stimulant la biosynthèse d'un enzyme qui, à son tour, catalyse le transport du calcium. L'hormone parathyroïdienne n'agirait que conjointement à cet enzyme. Il existerait, en plus, une action secondaire de cette vitamine sur la perméabilité des membranes vis-à-vis du calcium, et ces auteurs pensent qu'il pourrait s'agir d'un phénomène physico-chimique entre la vitamine D et les phospholipides des membranes.

- NORMAN étudie l'action de la vitamine D sur l'absorption intestinale du poulet rachitique. Après l'administration de 100 unités de vitamine D et de deux milligrammes de chlorure de calcium radio-actif, il constate une augmentation linéaire de la radio-activité sanguine pendant les quarante cinq minutes qui suivent l'injection. L'actinomycine injectée deux heures avant la prise de vitamine D empêche l'élévation de la calcémie. Par contre, il n'existe pas d'inhibition si l'animal a reçu des doses quotidiennes de 4.000 unités de vitamine D. "Cette observation permet d'écarter l'hypothèse selon laquelle l'effet inhibiteur de l'antibiotique serait dû au blocage de la synthèse de l'hormone parathyroïdienne. Si cette hormone était vraiment indispensable à l'action de la vitamine D sur l'absorption calcique, cette action aurait dû être bloquée par l'antibiotique injecté quatre jours après l'administration de 4.000 unités de vitamine D". Et cet auteur pense "qu'on ne peut affirmer avec certitude que le rôle de la vitamine D est l'induction de la synthèse d'un système enzymatique ou la modification de la structure des membranes ou que la vitamine D agit en plus comme un catalyseur obligatoire dans le système enzymatique induit. De toute façon, la stimulation de l'absorption calcique par la vitamine D exige

l'intégrité du système synthétisant l'ARN". L'action de l'actinomycine D semble se faire sur l'ARN-messager qui bloque la synthèse des protéines par son inhibition.

GADJOS conclut "la synthèse d'une protéine induite par la vitamine D est donc indispensable pour que celle-ci exerce son action sur le métabolisme calcique. Les observations expérimentales concordent également pour montrer que cette protéine n'est pas l'hormone parathyroïdienne." SCHACHTER (New-York) pense également que le stérol agit en maintenant ou induisant la synthèse d'une protéine spécifique.

5. Les parathyroïdes peuvent intervenir dans le mécanisme physio-pathologique de l'ostéomalacie par un hyperfonctionnement réactionnel. Pour LICHTWITZ, l'absence de minéralisation du tissu ostéoïde ne constitue pas une cause de décalcification, donc une perte du capital calcique, mais comme l'os est le siège d'une ostéolyse continue, il se produit une rupture d'équilibre entre l'ostéogénèse privée de son apport et l'ostéolyse qui reste inchangée. Il semble alors logique de penser que la chute de la calcémie entraîne un hyperfonctionnement parathyroïdien. ERDHEIM avait déjà noté, au début de ce siècle, l'existence d'une hyperplasie de ces glandules chez des malades ostéomalaciques.

Il est fréquent de rencontrer dans l'ostéomalacie des signes radiologiques évoquant ceux rencontrés au cours de l'hyperparathyroïdisme primaire. Pour de SEZE "certaines particularités du syndrome biologique des ostéomalaciques suggèrent et même imposent l'idée d'un hyperfonctionnement parathyroïdien notamment :

- les relations inversement proportionnelles de l'hypocalcémie et de l'hypophosphorémie. Aux calcémies subnormales correspondent les phosphorémies les plus basses, et aux calcémies effondrées les phosphorémies sub-normales.
- l'élévation fréquente du rapport phosphore urinaire sur phosphore sanguin.
- les particularités de la réponse biologique immédiate à la vitamine D2 qui s'expliquent aisément par la freination brusque d'une activité parathyroïdienne préalablement exaltée et qu'il est difficile d'expliquer autrement."

ALBRIGHT décrivait quatre degrés de gravité dans l'ostéomalacie :

- l'ostéomalacie humorale ou potentielle qui ne comporte que des modifications du métabolisme des sels minéraux.
- puis c'est l'hyperparathyroïdisme secondaire réactionnel avec activité accrue des ostéoblastes et augmentation des phosphatases alcalines.
- les deux derniers stades étant l'existence des zones de LOOSER-MILKMAN puis la décalcification avec remaniement et déformations plus ou moins marquées.

Partant de cette conception pathogénique, l'hyperparathyroïdisme apparaît obligatoire et démarre devant la carence calcique. La première conséquence serait de sauver l'ostéomalacique de la tétanie. En outre, les parathyroïdes reconstitueraient les réserves calciques par un triple mécanisme :

- au niveau de l'os par stimulation de la destruction des ostéoclastes qui subiraient une prolifération exagérée et peut-être aussi par action sur les

ostéocytes. De plus, l'hormone parathyroïdienne pourrait arracher directement les ions calciques incorporés aux sels d'hydroxyapatite et entraîner ceux de la couronne hydratée ionisée.

- sur le rein en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium comme le prouve la chute de la calciurie et l'élévation de la calcémie après injection d'hormone.

- sur l'intestin, enfin, où chez l'animal la parathyroïdectomie réduit de moitié la quantité de calcium à travers l'intestin inversé. Nous avons vu précédemment les rapports avec la vitamine D.

De plus, l'hormone parathyroïdienne intervient dans l'élimination phosphorée rénale, action connue depuis fort longtemps. Elle augmente la phosphaturie en diminuant la réabsorption tubulaire du phosphore et peut-être en augmentant sa filtration glomérulaire. La parathormone interviendrait au niveau de l'appareil mitochondriale des cellules tubulaires en activant le transfert des phosphates, vraisemblablement par des phénomènes enzymatiques.

Certes chaque fois qu'il existe une hypocalcémie, on peut supposer que l'organisme essaye de la corriger par une augmentation de la sécrétion de parathormone, ce qui, pour certains, expliquerait l'absence de tétanie dans l'ostéomalacie. Cependant les manifestations tétaniques signalées quelquefois dans cette ostéopathie ne sont pas en faveur d'un hyperfonctionnement parathyroïdien permanent.

Sans nier l'existence d'un hyperparathyroïdisme secondaire, on ne peut l'accepter de façon systématique sinon comment expliquer alors les périodes, parfois longues, des hypocalcémies de l'ostéomalacique non traité et même traité si l'hypocalcémie entraînait, ipso-facto, par un mécanisme de feed-back une sécrétion de parathormone correctrice et comment interpréter l'hypocalciurie persistante alors que l'hypercalciurie est un des signes biologiques de l'hyperparathyroïdisme. La conservation d'une phosphaturie élevée, malgré une phosphorémie basse, est considérée comme un des témoins de cette hyperparathyroïdie. En réalité on peut penser que la phosphaturie est élevée par le fait que le phosphore normalement absorbé, mais non utilisé est éliminé en excès. La constatation de fibrose médullaire ou de lacune de résorption ostéoclastique n'est pas constante dans les coupes histologiques des ostéomalaciques.

En somme, l'ostéoïdose stigmatique anatomique de l'ostéomalacie est due à la diminution du produit phosphocalcique. La baisse de ce produit est due à une carence en vitamine D dans les ostéomalaciques d'apport et à un trouble tubulaire primitif dans les ostéomalaciques d'élimination.

Il reste un dernier problème pathogénique, celui des fissures osseuses.

Ces fissures ne sont, en fait, qu'une traduction radiologique ou anatomique d'un défaut de la minéralisation en certains points électifs. La topographie bien particulière de ces fissures permet d'évoquer, à leurs origines, un certain nombre de facteurs locaux :

- certaines fractures, en particulier celle des fémurs correspondent à des zones de pression ou de traction musculaires importantes.

- pour LONTIE et BUISSERT, la distribution géographique des fissures de MILKMAN se confond, au moins pour les localisations les plus fréquentes, avec celles des artérioles courant à la face superficielle du périoste. Pour STEINBACH (cité par LICHTWITZ), la fissure ischio-pubienne correspond au trajet de l'artère obturatrice, que cet auteur a pu individualiser par thorotrast.

- les fractures de côtes ne semblent pas avoir une origine mécanique, mais il ne faut pas perdre de vue qu'il peut exister des fractures ou des fissures costales en dehors de toutes ostéopathies, puisque BOWIE et JACOBSON (cité par FREIBERGER), en 1945 trouvent sur 62.782 radiographies 17 anomalies au niveau des premières côtes et qu'ALDERSON sur 77.000 radiographies note 63 cas de lésions costales.

Mais quel que soit le mécanisme invoqué dans la genèse de ces fissures, celles-ci ne peuvent se produire que sur un squelette "malacique" c'est-à-dire maléable par le fait de la carence calcique.

CHAPITRE IX

T R A I T E M E N T

La thérapeutique de l'ostéomalacie, ostéopathie hypophosphocalcique, doit d'abord être étiologique visant à corriger le trouble initial responsable de cette carence. Mais il faut reconnaître que la mise en évidence d'une étiologie curable, en elle-même n'est pas toujours facile et que même si le *primum movens* est trouvé, celui-ci peut échapper à une thérapeutique curatrice; si bien que le traitement est le plus souvent uniquement symptomatique et à base essentiellement de vitamine D.

I - LES MOYENS THERAPEUTIQUES

comprennent le régime, le calcium, le phosphore et surtout la vitamine D.

1. Le régime fera appel aux aliments les plus riches en calcium, en phosphore et en vitamine D.

La ration calcique doit être comprise entre 600 et 900 mg par jour. Ces apports doivent être considérablement augmentés en cas de grossesse ou de lactation. Pendant la grossesse 30 gr de calcium sont transmis de la mère au fœtus et un allaitement de six mois fait perdre à la mère 50 gr. de calcium.

Nous donnerons la teneur en calcium de quelques aliments en mg pour 100 g. Les aliments les plus riches en calcium sont les fromages cuits (parmesan : 1.220; emmental : 1.090; gruyère : 1.000; Hollande : 900; Roquefort : 700; camembert : 680; Port-salut : 650). Les amandes, les noisettes en contiennent entre 250 et 400 mg; la plupart des fruits frais (abricot, cerise, orange, prune), le cresson, le pissenlit, le persil, le cacao entre 150 et 250 mg; les poires, les pamplemousses, les endives, les poireaux, les pommes de terre, le jaune d'oeuf et le caviar entre 100 et 150 mg. Les eaux minérales les plus riches en calcium sont l'eau de Vittel : 215 et l'eau de Vichy : 110 mg par litre.

La ration phosphorée doit être d'environ une fois et demi la ration calcique soit à peu près 900 à 1.200 mg par jour; pendant la grossesse les apports phosphorés doivent être au moins aussi importants que pour le calcium. Etant donné la très large répartition du phosphore dans l'alimentation, ces chiffres

sont pratiquement toujours atteints. La plupart des fromages cuits, la farine de soja et d'avoine, les jaunes d'oeufs, le cacao, les noix contiennent entre 500 et 800 mg de phosphore pour 100 gr; les viandes rouges, le gibier (lièvre, chevreuil), les poissons (crevettes, fletan, hareng, homard, maquereau, sardine, saumon et thon), les haricots blancs et les lentilles, les noix et noisettes, les pommes de terre contiennent entre 200 et 500 mg pour 100 gr.

La ration en vitamine D est beaucoup plus difficile à chiffrer, en gros autour de 800 unités par jour. Les aliments les plus riches sont les huiles de foie de poisson : thon 6 à 2,5 millions; flétan : 20.000 à 40.000; morue : 8.000 à 30.000 unités internationales pour 100 g de substance fraîche; le jaune d'oeuf en contient 1.000 unités internationales pour 100 g et le lait de vache de 10 à 40 unités internationales par litre suivant la saison.

Enfin, l'alimentation évitera les aliments qui entravent l'absorption intestinale du calcium.

2. Le calcium est le traitement logique de cette ostéopathie calciprive. Il pourra être donné par voie intraveineuse ou par voie orale; ce sont pratiquement les deux seuls modes d'administration utilisés. Par voie intra-veineuse le composé calcique a peu d'importance et habituellement on utilise le gluconate, la glucogalactogluconate ou le glucoheptogluconate de calcium. Par voie orale le composé calcique administré a son importance, car il faut donner les sels les plus riches en calcium. En pratique seuls ceux contenant plus de 200 mg de calcium par unité de prise doivent être utilisés.

Si théoriquement dans l'ostéomalacie la dose journalière doit être élevée, de l'ordre de 1.000 mg de calcium par jour, il ne semble pas que de telles doses soient nécessaires. Nous n'en voulons pour preuve que les ostéomalacies guéries par simple administration de vitamine D. Dans ces conditions le calcium apporté par l'alimentation est largement suffisant, si l'on a soin de rétablir une diététique correcte.

La tolérance de la thérapeutique calcique est généralement bonne. Il faut noter cependant la possibilité d'incidents digestifs, à type de gastralgies, de nausées ou vomissements ou plus rarement de troubles du transit. Les accidents sont rares et rejoignent ceux de l'hypervitaminose D et nous les étudierons dans ce chapitre. En effet la crise hypercalcémique aiguë ne se voit que lorsque la calcémie atteint 180 mg par litre, ce qui est assez exceptionnel chez l'ostéomalacique bien suivi.

3. Le phosphore doit être administré de façon concomitante à la prise de calcium. Cette adjonction phosphorée est logique puisque l'on sait l'importance du produit phosphocalcique pour la minéralisation et la nécessité d'un certain taux de phosphore pour permettre une absorption normale du calcium. Dans ces conditions il est souhaitable de donner 20 jours par mois du calcium à doses variables et les 10 jours suivants du phosphore sous forme de phosphoneurol ou d'actiphos. Cette association s'explique semble-t-il plus par le maintien d'un produit phosphocalcique adéquat que par une gêne de l'absorption phosphorée par de fortes doses de calcium.

- 4. La vitamine D représente la thérapeutique substitutive de base, et parfois même étiologique, puisque d'une part l'ostéomalacie est une ostéopathie par carence en cette vitamine et que d'autre part la vitamine D est nécessaire à l'absorption intestinale du calcium. Les vitamines D dérivent des stérols et comportent un noyau phénanthrène responsable de l'activité antirachitique, et une chaîne latérale qui différencie les différentes vitamines. En effet, on distingue :

- la vitamine D1 produit naturel extrait de l'huile de foie de certains poissons (en particulier la morue).
- la vitamine D2 produite par l'irradiation de l'ergostérol, c'est le calciférol, obtenu à partir d'extraits de plantes, de levure et de champignons.
- la vitamine D3, la seule qui existe dans l'organisme des animaux supérieurs, se formant par voie photochimique à partir du 7-déhydrocholestérol.
- les vitamines D4, D5 et D6 obtenues par irradiation respectivement du 22-dihydroergostérol, du 7-déhydrostérol et du 2-déhydrostigmastérol.

Toutes ces vitamines cristallisent sous forme de cristaux lamellaires; purifiées elles sont inodores, incolores, solubles dans les corps gras et leurs solvants, insoluble dans l'eau.

L'unité internationale correspond à 0,025 gamma de vitamine D2 pure ou de vitamine D3. L'unité clinique correspond à 100 UI (PERRAULT). Ce sont les deux seuls vitamines utilisées en clinique et pour l'une comme pour l'autre
 1 mg = 100 gouttes = 40.000 unités de vitamine D.

Le dosage de la vitamine D est encore difficile, il fait appel à des méthodes colorimétriques avec séparation chromatographique, soit à des méthodes biologiques utilisant la prévention du rachitisme expérimental.

La vitamine D2 se présente sous deux formes :

- solution faible titrant 8000 à 12.000 unités par cc soit 400 à 600 unités par goutte.
- solution forte en ampoules contenant 10 ou 15 mg de calciférol.

La vitamine D3 se présente sous trois formes :

- solution alcoolique, ampoule buvable de 1 cc contenant 5 mg de vitamine D3.
- solution huileuse, ampoule buvable ou injectable de 1 cc contenant 5 mg de vitamine D3.
- certaines préparations, enfin, associent vitamine D3 et vitamine A.

Les doses thérapeutiques de vitamine D sont variables et dépendant étroitement du type étiologique de l'ostéomalacie. Normalement, des doses de 20.000 UI par kilo et par jour ne sont pas toxiques, encore faut-il qu'une telle dose ne soit pas administrée trop longtemps, si bien que MACH conseille en cas de traitement prolongé, de ne pas dépasser 5000 UI par kilo et par jour.

Personnellement, il nous semble logique de commencer la thérapeutique vitaminique, soit par l'administration quotidienne de 10 à 20 gouttes de calciférol, soit par la prise, toutes les semaines, voire tous les 5 jours, d'une préparation contenant 15 mg de calciférol. Les doses ultérieures étant fixées par tâtonnement en tenant compte de la tolérance du médicament et des effets sur les signes cliniques, radiologiques et biologiques.

Il faut remarquer que, si chez le sujet normal les doses de vitamine D peuvent être assez rapidement toxiques, l'ostéomalacique supporte de larges doses de calciférol sans signe de toxicité, ce qui s'explique très bien par l'importante carence vitaminique, du moins dans les ostéomalacies d'apport; on retrouve là une notion de thérapeutique générale, un médicament est bien supporté quand l'organisme en a besoin.

Il ne semble pas qu'il existe des différences d'action suivant le mode d'administration utilisé. CRUICKSHANZ et KODICEK (cités par LICHTWITZ) remarquent qu'après injection de vitamine D marquée, celle-ci n'apparaît que dans la paroi intestinale, ce qui est en faveur d'une action indifférente quelle que soit la voie d'administration orale ou parentérale. Mais GREAVES et SCHMIDT, HOWLAND et KRAMER (cité par LICHTWITZ) pensent, au contraire, que la vitamine D est mieux absorbée si elle est ingérée avec des aliments lipidiques.

LICHTWITZ rappelle que la vitamine D est souvent mal tolérée chez les dyspeptiques et conseille de la donner dans l'intervalle des repas à des moments "où la lipase est accaparée pour la digestion des graisses alimentaires".

A côté des apports exogènes de vitamine D on peut avoir intérêt à stimuler les apports endogènes qui sont normalement la source physiologique la plus importante, soit par exposition au soleil, soit par exposition aux ultra-violets dont le temps d'exposition sera progressivement augmenté.

Quant au déhydrotachystérol ou AT 10, il ne présente pas d'avantage sur la vitamine D et, comme le notent CARLSSON et LINDQUIST, la dose nécessaire est plus élevée et la marge thérapeutique est plus étroite. L'effet de l'AT 10 sur l'absorption intestinale du calcium serait plus marqué sur la mobilisation de sels dans l'os. JESSERER et SWOBODA écrivaient en 1959 que l'AT 10 pourrait remplacer la vitamine D.

LES EFFETS DE LA VITAMINE D sont triples.

- Effets cliniques. Très rapidement en quelques semaines, voire même en quelques jours, on assiste à une amélioration subjective importante. Le malade se déclare souvent "transformé". Il faut cependant attendre plusieurs mois pour que les douleurs disparaissent complètement et le délai de guérison clinique nous semble de 3 à 4 mois. Ce délai est parfois plus long et peut dépasser un an.

- Effets radiologiques. Il faut opposer les effets sur les fissures osseuses et sur la décalcification. Classiquement, les fissures se cicatrisent rapidement après de petites doses de vitamines D. En fait, il nous semble que le délai de consolidation des pseudo-fractures soit plus long et corresponde au stade de

guérison clinique, c'est-à-dire 3 à 4 mois. La disparition des douleurs correspondant en fait à la cicatrisation des fissures. Quant à la décalcification, elle est beaucoup plus longue à disparaître et on connaît les difficultés que l'on a pour apprécier la "recalcification" radiologique.

- Effets biologiques. On assiste d'abord à une diminution du calcium fécal sans augmentation ni de la calcémie ni de la calciurie : ceci s'expliquant très bien par le fait que le calcium ingéré, mieux absorbé, va se fixer sur les larges bordures ostéoïdes non calcifiées. Ce n'est que lorsque la calcification est pratiquement complète que le calcium en excès va pouvoir être éliminé dans les urines s'accompagnant alors d'un retour à une calcémie normale.

LICHTWITZ insiste sur la remontée de la phosphorémie bien avant l'élévation de la calciurie comme test d'activité. Mais il faut noter que si la phosphorémie augmente en premier, son taux ne redevient normal que lorsque cesse la période d'hypocalciurie.

L'étude isotopique, après traitement vitaminique, montre une diminution du pool calcique, une augmentation du turnover et de l'accrétion et surtout une augmentation de l'absorption intestinale du calcium.

Les accidents de surdosage

Malgré le déficit vitaminique de l'ostéomalacique, celui-ci n'est pas à l'abri d'une hypervitaminose D, ce qui implique une surveillance rigoureuse adaptée aux besoins.

La symptomatologie est variée :

- les signes digestifs sont souvent les premiers qui témoignent d'un surdosage. Ils sont constants et bien souvent au premier plan : anorexie parfois marquée accompagnée de nausées, voire de vomissements. La constipation est très fréquente, parfois remplacée par de la diarrhée. Il peut exister des douleurs abdominales.
- les signes rénaux se traduisent d'abord par une soif vive avec polyurie parfois très importante, pitressino-résistante, et secondairement par des troubles glomérulaires avec albuminurie, cylindrurie, leucocyturie et hématurie, aboutissant au maximum au tableau d'insuffisance rénale chronique avec hypertension artérielle.
- les signes nerveux sont marqués par une asthénie physique et psychique parfois très importante pouvant s'accompagner dans quelques cas de troubles du caractère, de céphalées, de vertiges et de crampes. Au maximum c'est le coma. Quant aux tableaux psychiatriques vrais, ils sont rares.
- les signes cardiaques, outre une accélération du pouls, sont surtout marqués par des troubles électrocardiographiques avec raccourcissement de l'espace QT, aplatissement de l'onde T et dénivellation du segment ST.

Dé plus le malade est amaigri, volontiers fébrile et pâle. Les radiographies révèlent souvent des calcifications métastatiques au niveau des artères,

de la cornée, autour des articulations et dans de nombreux viscères spécialement le rein avec images de néphrocalcinose au maximum.

Cette symptomatologie est sous la dépendance de l'hypercalcémie qui est souvent supérieure à 120-130 mg et s'accompagne d'une hypercalciurie mais cette dernière peut être masquée par l'insuffisance rénale, débutante si elle existe. Le phosphore sanguin est volontiers élevé alors que les phosphatases alcalines sont variables. Ces perturbations biologiques s'accompagnent parfois de désordres hydro-électrolytiques, et en particulier acido-basiques, avec hypochlorémie ou au contraire acidose, hyperchlorémie et hypokaliémie.

La découverte d'une hypervitaminose D devant l'un quelconque de ces signes, en particulier hypercalcémie et soif excessive véritable symptôme d'alarme, impose l'arrêt immédiat de cette thérapeutique. Le traitement de cette intoxication visera à réduire l'hypercalcémie. On pourra faire appel :

- au phytate de soude qui en bloquant l'absorption intestinale du calcium empêcherait tout apport. En fait, les explorations au calcium 45 ont montré que l'absorption du calcium alimentaire reste bonne et que si le calcium fécal s'élève, c'est par augmentation du calcium fécal endogène.
- l'éthylène-diamino-tétra-acétique-disodique peut être utilisé à la dose de 1,50 g mais son action n'est que transitoire.
- le meilleur traitement semble être actuellement les corticoïdes à la dose de 30 à 40 mg de prednisone. Ils agissent vraisemblablement en entravant l'absorption intestinale du calcium.

II - LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

sont un peu différentes suivant le type étiologique de l'ostéomalacie.

A - Les ostéomalacies d'apport

a) Dans les carences d'ingestion calcique, phosphorée ou surtout vitamini- que, la thérapeutique n'est que substitutive et le rétablissement d'une alimentation correcte, c'est-à-dire mieux équilibrée suffit à corriger le trouble osseux. C'est le cas des ostéopathies dites "de famine" ou mieux de carence.

Dans ces cas il faut s'assurer, cependant, que l'alimentation ne contienne pas de substance qui puisse, par leur présence, entraver à elle seule, l'absorption intestinale du calcium.

b) Dans les carences d'absorption par lésions de l'appareil digestif la thérapeutique est volontiers substitutive, mais chaque fois que le trouble responsable peut être isolé, on essaiera de le corriger.

Dans les ostéomalacies par gastrectomie nous avons vu que le rétablissement du circuit duodénal peut amener la guérison; l'observation de HILLEMANN est démonstrative à cet égard. Personnellement, dans notre observation 1, le rétablissement de la continuité duodénale est resté sans effet.

Dans les ostéomalacies au cours des stéatorrhées de type idiopathique, la suppression de la gliadine dans l'alimentation peut entraîner une guérison de la malabsorption, mais les troubles osseux ne sont pas toujours favorablement influencés. La corticothérapie peut avoir son intérêt car malgré son action catabolisante protidique, elle favorise l'absorption intestinale du calcium chez ces malades.

Dans les ostéomalacies par atteinte hépato-biliaire, si la levée de l'obstacle est possible, la guérison peut être obtenue, mais il s'agit, nous l'avons vu, souvent d'atteinte mésenchymateuse ou de cirrhose biliaire par atteinte des canaux intra-hépatiques et dans ces cas la thérapeutique n'est que substitutive; mais en fait le pronostic de ces atteintes ne dépend pas du trouble osseux mais du degré de l'atteinte hépatique.

Les doses de vitamine D sont variables, mais en moyenne peu élevées. Au début, on pourra donner une ampoule de stérogyl 15 par semaine ou deux fois par semaine et, en quelques semaines ou mois, on assiste à une guérison clinique, biologique, radiologique voire anatomique de l'ostéomalacie.

A cette vitaminothérapie, il est nécessaire, quoique non indispensable du moins dans certains cas, d'adjoindre une thérapeutique calcique et phosphorée: personnellement, nous donnons volontiers 20 jours par mois du calcium et les 10 jours suivant du phosphore. Nous ne croyons pas que les grosses doses de calcium soient nécessaires.

Après guérison ou même amélioration certaine, le problème est la poursuite du traitement. Il est bien évident que chaque fois que la cause persiste la rechute est inévitable. Il faut donc continuer la thérapeutique mais à doses réduites par exemple 5 gouttes de stérogyl par la bouche tous les jours, 15 à 20 jours par mois ou une injection de 15 mg de vitamine D tous les mois ou tous les deux mois. Chaque traitement doit être adapté et la médication d'entretien doit être faite, à la demande. La surveillance doit être rigoureuse par la recherche des premiers signes d'intolérance à savoir la normalisation ou surtout l'élévation des chiffres de la calcémie et de la calciurie. En cas d'insuffisance glomérulaire, cette surveillance doit être encore plus stricte et un simple retour à la normale doit faire interrompre la vitaminothérapie.

Peut-on parler de guérison complète et peut-on arrêter toute thérapeutique ? Il nous semble que la guérison ne peut être obtenue, ou du moins se maintenir, que grâce à la poursuite permanente et régulière de vitamine D même à très petites doses. De SEZE rapporte seulement 5 malades qui restent équilibrés depuis 5 ans sans nouvelle administration de vitamine.

Les formes biologiques et le syndrome de MILKMAN doivent être considérés comme des ostéomalacies à part entière et méritent, de ce fait, la même thérapeutique. Les ostéoporo-malacies doivent bénéficier, en plus de la thérapeutique calcique, phosphorée et vitaminique à doses souvent plus réduites, de l'adjonction d'anabolisants dont les inconvénients virilisants ne nous semblent pas une gêne considérable : en effet, l'âge des malades peut, semble-t-il, s'accorder à une certaine disgrâce, mais en fait les accidents virilisants sont rares si ces produits sont administrés à doses correctes c'est-à-dire réduites dont l'action anabolisante est identique à celles des doses fortes, les effets hormonaux en moins. Il est logique de prescrire, en plus, une alimentation riche en protides, voire parfois la perfusion de certains acides aminés. La vitamine C et l'ADN peuvent être un complément, mais il ne faut pas se leurrer sur leur efficacité.

B - Les ostéomalacies d'élimination

Le traitement est un peu différent suivant le type de la tubulopathie.

a) Dans les ostéomalacies vitamino-résistantes qu'il s'agisse du diabète phosphoré pur ou du syndrome de TONI-DEBRE-FANCONI la thérapeutique repose sur de très fortes doses de vitamine D, qui peuvent être de l'ordre de quelques mg par jour.

Mais à côté de cette vitaminothérapie, l'administration de phosphore est indispensable. Alimentation riche en phosphore et surtout phosphate mono ou disodique de soude ou phosphate de potassium s'il existe une hypokaliémie. Certains auteurs ont guéri des ostéomalacies vitamino-résistantes par simple administration de phosphore mais celle-ci doit être continue. FRAPE oppose l'effet bénéfique du phosphore chez l'adulte à l'absence d'efficacité chez l'enfant présentant un rachitisme du même type, et cet auteur pense que la différence d'action s'explique par des taux de phosphore sanguins différents. Pour WILSON, l'adjonction de phosphore permet de diminuer les doses de vitamine D. Personnellement, dans notre observation de diabète phosphoré, l'amélioration n'a été obtenue qu'avec de grosses doses de phosphore. L'action de la thérapeutique phosphorée a une incidence pathogénique certaine car elle permet de considérer les ostéomalacies vitamino-résistantes comme des affections rénales et non intestinales.

GOTHONI ajoute à la thérapeutique classique 2 grammes de lactate de strontium et obtient avec ce produit de meilleurs résultats. Tout récemment, GERSHBERG et coll. proposent l'utilisation de l'hormone de croissance.

Quant à la tubulopathie, elle n'entraîne malheureusement pas de traitement bien particulier. Nous n'insisterons pas sur le traitement des déformations par ostéotomies qui n'ont, le plus souvent leur place que dans les ostéomalacies du jeune adulte qui ne sont, en fait, que des séquelles d'un rachitisme antérieur.

b) Dans les acidoses tubulaires, le traitement vise à s'opposer à la fuite des ions basiques et aux pertes calciques et à corriger l'acidose. Il fait appel aux alcalins. LIGHTWOOD, à la suite d'ALBRIGHT, propose la solution suivante (citrate de soude : 100 gr - acide citrique : 60 gr - eau q.s.p. 1000gr) : la dose étant calculée par tâtonnement, en moyenne de 30 à 50 ml, en s'aidant des contrôles biologiques et en recherchant les premiers signes de surcharge sodique. LICHTWITZ et de SEZE préfèrent donner du citrate de sodium sous forme de poudre ou de comprimés à la dose de 15 à 20 gr par 24 heures, dose qui semble suffisante pour relever la réserve alcaline. Il est souhaitable d'ajouter, en plus, un régime pauvre en chlorures. Cette thérapeutique doit être poursuivie de façon indéfinie et, si elle améliore les phénomènes douloureux, elle n'agit pas sur la néphrocalcinose et ne peut en aucun cas enrayer l'évolution vers l'insuffisance rénale. Mais le citrate ne peut à lui seul restaurer le potentiel calcique et il faut ajouter de petites doses de vitamine D.

c) Dans le diabète calcique, la thérapeutique visera à réduire l'absorption intestinale du calcium par le régime hypocalcique et les substances qui entravent

cette absorption comme le phytate de soude et à diminuer la réabsorption tubulaire du calcium par l'intermédiaire des diurétiques de type sulfamidé.

Hormis le diabète calcique où le traitement vitaminique n'a pas sa place, l'administration de vitamine D doit toujours être très prudente dans les ostéomalacies d'élimination, même en cas de diabète phosphoré, en raison du danger **rénal** : la surveillance biologique sera rigoureuse et tout retour à la normale de la calciurie doit imposer l'arrêt de la vitamine D.

Reproduit avec l'autorisation de l'éditeur

R E S U M E

1 - Historique. Si au début du 19ème siècle SCHUTTE fait de l'ostéomalacie un rachitisme de l'adulte, VIRCHOW, en 1853, affirme qu'il n'existe aucun rapport entre les deux affections. Mais ultérieurement, les travaux des cliniciens avec POMMER, Von RECKLINGHAUSEN, ERDHEIM et LOOSER, ceux des physiologistes qui reproduisent expérimentalement le rachitisme, la découverte de la vitamine D démontrent que l'ostéomalacie dépend d'une hypophosphocalcie commandée par une insuffisance en vitamine D.

Les études modernes ont montré qu'à côté des ostéomalacies par défaut d'apport ou d'absorption, il en est d'autres liées à un excès d'élimination du phosphore ou du calcium provoquée par une tubulopathie. Enfin, les explorations par les isotopes radio-actifs ont apporté récemment des précisions sur la physio-pathologie de l'affection.

2 - Définition. L'ostéomalacie est une ostéose décalcifiante caractérisée par :

- . des douleurs diffuses mais prédominant au niveau du bassin et des membres inférieurs,
- . une décalcification généralisée associée à des fissures de LOOSER-MILKMAN,
- . la présence de bordures ostéoides le long des travées osseuses avec ostéoblastose,
- . une hypophosphocalcie dont les particularités sont un peu différentes suivant que l'étiologie est un défaut d'apport ou bien un excès d'élimination,
- . l'efficacité de la vitamine D.

Nous avons étudié cette affection d'après une revue de la littérature et surtout en nous appuyant sur 34 observations personnelles.

3 - Les signes cliniques, radiologiques et anatomiques sont toujours les mêmes quelle que soit l'étiologie.

Les signes cliniques se traduisent par des douleurs diffuses mais à nette prédominance pelvienne ou pelvi-crurale, des fractures des cols fémoraux, des côtes, des vertèbres, des déformations généralement tardives intéressant le rachis, le bassin et le thorax.

Les signes radiologiques sont représentés par une augmentation de la transparence des os qui apparaissent oûatés, gommés, flous et surtout par des fissures osseuses ou pseudo-fractures de LOOSER-MILKMAN-DEBRAY.

Les signes anatomiques se manifestent par des bordures ostéoides et une ostéoblastose observées sur des travées osseuses normales en nombre et en épaisseur.

4 - Les ostéomalacies d'apport sont dûes à un défaut d'ingestion ou d'absorption du calcium.

A. Leurs signes biologiques sont représentés par une calcémie basse autour de 90 mg, une phosphorémie basse entre 27 et 30 mg, un produit calcium-phosphore diminué autour de 2500, une calciurie très abaissée autour de 70 mg qui ne se modifie pas ou peu dans les jours qui suivent l'absorption de vitamine D et des phosphatases alcalines à 10 unités Bodansky en moyenne.

L'exploration isotopique montre un pool calcique élevé, un turnover abaissé, une accrétion et une ostéolyse réduite avec un pourcentage d'absorption intestinal très bas qui s'améliore après vitamine D.

B. Les différents aspects étiologiques.

I - Les ostéomalacies par carence alimentaire sont exceptionnelles dans nos régions. Elles sont surtout dûes à une carence en vitamine D par défaut d'apport alimentaire ou par anhélie, car les apports calciques semblent toujours suffisants.

II - Les ostéomalacies par carence d'absorption représentent la cause principale des cas observés dans nos régions. Elles peuvent être en relation avec :

- a) une malabsorption intestinale avec stéatorrhée provoquée par la sprue surtout qui semble entraîner une mauvaise absorption du calcium ou de la vitamine D.
- b) une stéatorrhée par insuffisance pancréatique externe qui paraît insuffisante à elle seule pour créer une ostéomalacie. Celle-ci nécessite pour se développer des lésions intestinales associées aux altérations pancréatiques.
- c) une affection hépato-biliaire (rétention biliaire, cirrhose, hémochromatose) mais c'est tout à fait exceptionnel.
- d) une gastrectomie surtout de type FINSTERER ou POLYA. C'est peut-être l'exclusion duodénale qui joue le rôle essentiel mais il ne faut pas sous-estimer le rôle de la stéatorrhée quand elle existe. Ces ostéomalacies après gastrectomies ne sont pas très fréquentes mais nous en rapportons 4 observations personnelles.
- e) une atteinte glomérulaire qui agirait soit en provoquant un défaut d'absorption du calcium intestinal par des mécanismes discutés (défaut de vitamine D notamment) soit en déclenchant une hyperparathyroïdie. Les ostéomalacies des néphrites chroniques sont rares parce qu'il n'existe pas beaucoup d'affection rénale qui évolue assez longtemps pour permettre à la décalcification d'apparaître.

III - La sénescence réunit plusieurs facteurs favorisant l'éclosion d'une ostéopathie calciprive : régime carencé en calcium et vitamine D, faible exposition au soleil, achylie, insuffisance glomérulaire. Nous rapportons onze observations personnelles d'ostéomalacies séniles. Une de ces observations concerne une malade atteinte de polyarthrite rhumatoïde soumise pendant trois ans à la corticothérapie et l'on peut se demander si cette dernière n'a pas joué un rôle important dans l'étiologie de cette décalcification.

IV - Nous rapportons deux observations personnelles d'ostéomalacies typiques observées chez des malades de 56 et 40 ans et pour lesquelles nous n'avons pas trouvé d'étiologie nette.

5. Les ostéomalacies d'élimination sont elles aussi dûes à une carence phosphocalcique mais cette dernière est le fait d'une élimination de calcium, de phosphore ou des deux à la fois, commandée par une tubulopathie rénale. Il s'agit d'affections rares, observées le plus souvent chez l'enfant. Ces ostéomalacies s'observent dans :

- a) les acidoses tubulaires,
- b) le diabète phosphoré et nous rapportons une observation d'un sujet suivi pendant plusieurs années.
- c) les diabètes phospho-gluco-aminés qui peuvent être typiques ou incomplets et seulement phospho-glucosé ou phospho-aminé ou gluco-aminé.
- d) le diabète calcique ou hypercalciurie idiopathique dans lequel l'ostéomalacie est tout à fait exceptionnelle.

6. Les ostéomalacies "limites" sont celles dans lesquelles les signes ne sont pas au complet mais suffisamment groupés pour permettre un diagnostic. Dans ce groupe, on peut distinguer trois variétés :

- a) L'ostéoporo-malacie dont nous rapportons cinq observations chez des gens âgés, se présente comme une ostéoporose sans fissures de MILKMAN mais les signes biologiques sont ceux de l'ostéomalacie et la biopsie montre des bordures ostéoides sur des travées rares et grêles.
- b) Dans les formes biologiques, dont nous rapportons cinq observations il n'y a ni fissures sur les films, ni bordures ostéoides ou ostéoblastose à la biopsie mais les modifications biologiques sont caractéristiques de l'ostéomalacie.
- c) Le syndrome de LOOSER-MILKMAN, dont nous rapportons quatre observations, est caractérisé par une ostéoporose diffuse avec pseudo-fractures multiples mais sans signes biologiques ou histologiques d'ostéomalacie.

7. Les formes associées sont représentées par des cas dans lesquels un syndrome radiologique, biologique et histologique d'ostéomalacie s'observe au cours de :

- l'hyperparathyroïdie : nous rapportons une observation d'ostéomalacie qui paraît bien avoir été la première manifestation de l'hyperparathyroïdie.
- la maladie de KÄHLER, cette association semble très rare.
- la maladie de PAGET : nous rapportons une observation de maladie de PAGET qui débuta par un syndrome radiologique avec fissures et biologique très évocateur d'ostéomalacie et dont seule l'évolution ultérieure permit de faire le diagnostic.

8. La pathogénie est discutée et nous envisageons les rôles possibles à l'origine de l'ostéodose de la carence en calcium, de la carence en phosphore, de la diminution du produit calcium-phosphore, de l'hypovitaminose D et de l'hyperparathyroïdie.

9. Les moyens et les indications thérapeutiques sont décrits. Chaque fois que cela est possible un traitement étiologique doit être prescrit mais la vitamine D est le médicament nécessaire et efficace. Son administration doit être surveillée soigneusement en raison des risques de surdosage et d'hypercalcémie.

CONCLUSIONS

1 - Cette étude de l'ostéomalacie s'appuie sur une revue de la littérature et sur 34 observations personnelles qui comprennent 18 cas typiques par leurs signes cliniques, radiologiques, biologiques et anatomiques (17 ostéomalacies d'apport et 1 d'élimination par diabète phosphoré), 14 cas "limites" dont les signes ne sont pas tous réunis (5 ostéoporo-malacies, 5 ostéomalacies biologiques, 4 LOOSER-MILKMAN), 2 cas associés l'un à une hyperparathyroïdie et l'autre à une maladie de PAGET.

2 - Les signes cliniques, radiologiques et histologiques sont toujours les mêmes quelle que soit l'étiologie, mais les signes biologiques sont différents dans les formes d'apport et d'élimination.

3 - Dans les ostéomalacies d'apport les signes biologiques sont représentés par une calcémie et une phosphorémie un peu basse, un produit calcium-phosphore diminué autour de 2500, une calciurie basse et des phosphatases alcalines élevées.

L'exploration isotopique que nous avons pu faire chez 8 malades montre un pool calcique élevé, un turnover abaissé, une accrétion et une ostéolyse réduites avec un pourcentage d'absorption intestinale du calcium très bas qui s'améliore après vitamine D.

4 - Alors que les ostéomalacies par carence d'apport vitamino-calcique sont rares dans nos pays, les décalcifications par défaut d'absorption sont assez fréquentes. Elles sont en général en relation avec une stéatorrhée, une gastrectomie mais s'observent souvent chez les femmes âgées car la sénescence réunit volontiers des facteurs favorisants tels que dénutrition, insuffisance glomérulaire et digestive.

5 - Les ostéomalacies d'élimination sont très rares mais nous rapportons un cas de diabète phosphoré suivi pendant longtemps et traité efficacement par la vitamine D et le phosphore.

6 - Les formes "limites" dans lesquelles tous les signes de l'ostéomalacie ne sont pas réunis et les formes associées posent le problème des frontières de la maladie.

7 - A propos de la pathogénie de l'ostéoïdose sont discutés les rôles respectifs de la carence calcique, de la carence phosphorée, de la diminution du produit calcium-phosphore, de l'hypovitaminose D et de l'hyperparathyroïdie.

8 - Le traitement est représenté avant tout par la vitamine D dont l'administration doit être soigneusement surveillée.

Le Président de la Thèse :

Pr. PAUPERT-RAVAULT

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 28 Avril 1966

Vu, le Doyen :

J.F. CIER

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université :

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

Etant donné le nombre d'ouvrages et d'articles publiés sur notre sujet, la bibliographie que nous donnons ci-après n'a pas la prétention d'être complète. Nous nous bornerons à citer la référence des textes que nous avons consultés.

ALAGILLE D., GENTIL C., HABIB E.C. et NOCTON F. L'intoxication par le dihydro-tachystérol. *Vie Med.* 1966 47, T2, 239-241.

ALBRIGHT F., CONSOLAZIO W.V., COOMBS F.S., SULKOWITCH H.W. and TALBOTT G.H. Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism. *Bull. Johns. Hopk. Hosp.* 1940 66, 7-33.

ALBRIGHT F., HENNEMAN P., BENEDICT P.H. and FORBES A.P. Idiopathic hypercalciuria. *J. Clin. Endocr.* 1953 13, 860.

ANDERSON W.W., MANN J.B., KENYON N., FARRELL J.J. and HILLS A.G. Subtotal parathyroidectomy in azotemic renal osteodystrophy. *New Engl. J. Med.* 1963 268, 11, 575-580.

APFELBAUM M. et BRIGANT L. Assimilation et excrétion du phosphore chez le rat, en fonction du taux du phosphore alimentaire et du rapport phosphocalcique. *J. Physiol.* 1964 56, 5, 727-738.

ARLET J., VIDAL R. et SEBBAG D. Un cas de maladie de Kahler avec syndrome de Looser-Milkman (syndrome de Fanconi de l'adulte). *Rev. Rhum.* 1965, 32, 6, 380-383.

AUFRANC O.E., JONES W.N. and HARRIS W.H. Multiple pseudofractures. *J. Amer. Med. Ass.* 1964 190, 9, 842-844.

BARBIER, ROCHER et RIONDET. A propos d'un nouveau cas de fissuration symétrique des os (syndrome de Milkman). *Lyon Med.* 1943 169, 19, 416-420.

BECK H., HENRY J., BERTHAUX P. et LASSABLIÈRE. Recherche d'une carence calcique chez le vieillard d'hospice par la méthode des bilans. *Sem. Hop. Paris* 1962, 38, 61, 3454-3460.

BEN-ISHAY D., DREYFUSS F. and ULLMAN T.D. Fanconi syndrome with hypouricemia in a adult. Family study. *Amer J. Med.* 1961. 31, 5, 793-800.

BESANCON F. Les anémies pernicieuses in *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Sang et organes hématopoiétiques.* 1957, p. 13002 A 10.

BLOOMER H.A., CANARY J.J., KYLE L.H. and AULD R.M. The Fanconi syndrome with renal hyperchloremic acidosis. Sequential development of multiple tubular dysfunctions in a child. *Amer. J. Med.* 1962. 33, 141-149.

BONORINO UDAONDO Ch. et CASTEX M.R. (Buenos-Aires). Le trophisme osseux chez les gastrectomisés. *Presse Med.* 1947. 55, 73, 847-848.

BORDIER Ph. Diététique des déminéralisations diffuses du squelette. *Vie Méd.* 1961. 42, 247-250.

BORDIER Ph., HIOCO D., MIRAVET L. et de SEZE S. Ostéomalacie du syndrome de Fanconi. Deux observations chez l'adulte. *Rev. Rhum.* 1963. 30, 12, 793-801.

BORDIER Ph., HIOCO D. et de SEZE S. Ostéomalacie de type apport chez la mère et la fille. *Rev. Rhum.* 1964. 31, 5, 202-204.

BORDIER Ph., SAMUEL J. et de SEZE S. Physiologie des parathyroïdes. Evolution et état actuel des connaissances. *Rev. Prat.* 1966. 16, 2, 149-154.

BOREL C. Pathologie digestive et système osseux. *Rev. Fr. Gastroentérologie* 1965. 13, 23-30.

BOUCHUT L. et FROMENT R. Considérations cliniques sur les anémies pernicieuses. *J. Med. Lyon* 1933. 14, 463-479.

BOUCHUT L., LEVRAT M. et GUICHARD A. Myélose aleucémique décalcifiante; la myélose ostéomalacique. *Sang* 1934. 8, 925-944.

BOUILLIER J.M. L'élimination du phosphore par le rein. **II. Physiopathologie.** *Presse Med.* 1958. 66, 9, 178-179.

BOUR H., BATTESTI J.P. et SCHAISON G. Réflexions sur les troubles du métabolisme phosphocalcique dans les cirrhoses. A propos d'un cas avec ostéomalacie dominante et de l'exploration de huit autres cirrhotiques. *Presse Med.* 1963. 71, 56, 2772-2775.

BOUVRY M. Les stéatorrhées de l'adulte. *Rev. Médecine* 1963. 199-206.

BRETON P., DOR X., SIMON J.P. et VAUDOUR X. Le syndrome multicarentiel tardif des gastrectomisés réalisant un tableau d'hypopituitarisme. Sa réversibilité par rétablissement du transit duodénal. *Gazette Med. France* 1966, 73, 697-704.

BRODWALL E.K. and LAAKE H. The renal metabolism of citric acid. *Acta Med. Scand.* 1963, 174, 4, 501-506.

BUCHEM Van F.S.P. Osteomalacia. Pathogenesis and treatment. *Brit. Med. J.* 1959, 5127, 933-938.

BURNETT C.H., DENT C.E., HARPER C. and WARLAND B.J. Vitamin D-resistant rickets. Analysis of twenty-four pedigrees with hereditary and sporadic cases. *Amer. J. Med.* 1964, 36, 222-232.

CANIGGIA A., GENNARI C. and CESARI L. Intestinal absorption of ^{45}Ca and dynamics of ^{45}Ca in gastrectomy osteoporosis. *Acta Med. Scand.* 1964, 176, 5, 599-605.

- CARLSSON A. and LINDQUIST B. A comparative study on the mode of action of dihydrotachysterol and vitamin D on the calcium metabolism. *Acta Paediat.* 1955, 44, 548-558.
- CATTAN A. Le syndrome de malabsorption. *Gazette Med. France* 1959, 66, 20, 1553-1559.
- CATTAN R. et MAINGUET P. Formes cliniques des jéjuno-iléites chroniques primitives. *Arch. Mal. App. Dig.* 1960, 49, 1, 2, 39-68.
- CHRISTIANS L., BISERTE Cl., FARRIAUX J., FONTAINE G. W. ALBAUM R. et DUBOIS O. La forme idiopathique du syndrome de Toni-Debré-Fanconi. Considérations biologiques à propos d'une observation. *Ann. Ped.* 1965, 41, 1/11, 49-62.
- CLARK C.G., CROOKS J., DAWSON A.A. and MITCHELL P.E.G. Disordered calcium metabolism after polya partial gastrectomy. *Lancet* 1964, 1, 7336, 734-738.
- CLAY R.D., DARMADY E.M. and HAWKINS M. The nature of the renal lesion in the Fanconi syndrome. *J. Path. Bact.* 1953, 65, 551-558.
- CLEMENT R. L'ostéopathie douloureuse et fissuraire de Looser-Milkman. *Presse Med.* 1944, 18, 281-282.
- CLERKIN E.P., HAAS H.G., MINTZ D.H., MELONI C.R. and CANARY J.J. Osteomalacia in thyrotoxicosis. *Metabolism* 1964, 13, 2, 161-171.
- CLINICOPATHOLOGICAL CONFERENCE. A case of osteodystrophy. *Brit. Med. J.* 1962, 20, 1044-1052.
- COLLESSON L., GRILLIAT J.P., MATHIEU J. et LAURENT J. L'ostéose raréfiante dans les cirrhoses du foie. *Presse Med.* 1965, 73, 45, 2571-2574.
- COOKE W.T., BARCLAY J.A., GOVAN A.D.T. and NAGLEY L. Osteoporosis associated with low serum phosphorus and renal glycosuria. *Arch. Inter. Med.* 1947, 80, 2, 147-164.
- COSTANZA D.J. and SMOLLER M. Multiple myeloma with the Fanconi syndrome. Study of a case, with electron microscopy of the kidney. *Amer. J. Med.* 1963, 34, 1, 125-133.
- COSTE F., DELBARRE F. et CHAOUAT Y. Ostéose parathyroïdienne à marche rapide : pseudo-syndrome de Milkman, pseudo-paraplégie, phosphaturie normale. *Rev. Rhum.* 1953, 20, 6-7, 502-504.
- COTTET J., VITTU Ch. et CANARELLI G. Calciuries et lithiases urinaires. *Rein et Foie* 1962, 4, 2, 29-54.
- COTTET J., VITTU Ch. et CANARELLI G. Hypercalciurie idiopathique. *Path. Biol.* 1962, 10, 11-12, 1003-1011.
- COUTELLIER P., de SCHREVEL J. et MICHOTTE L.J. A propos d'un cas d'ostéodystrophie rénale. *J. Belge Med. Phys. Rhum.* 1961, 16, 5, 201-211.
- COUTELLIER P. et MICHOTTE L. Fractures de fatigue. *J. Belge Med. Phys. Rhum.* 1963, 18, 4, 174-176.

- COX A.G. Assessment of the radiotriolein test in steatorrhea. *Brit. Med. J.* 1961, 7, 933-938.
- CRAVEN J.D. Renal glomerular osteodystrophy. *Clin. Radiol.* 1964, 15, 2, 210-218.
- CROOKS J., CLARK C.G., AMAR S.S. and COULL D.C. Preventive medicine and the gastrectomised patient. *Lancet* 1965, 2, 7419, 943-945.
- DALLEMAGNE M.J. Aspect biochimique de l'ossification. *Rev. Lyon. Med.* 1963, 12, 16, 917-924.
- DEBRAY M., THOMANN A. et GIREAUX. Un cas de fractures spontanées multiples difficile à classer. Discussion nosologique. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris* 1933, 49, 1033-1048.
- DEBRAY M., DOMART A. et LECOEUR J. L'ostéose douloureuse avec pseudo-fractures multiples et symétriques. Syndrome de Looser (dit de Milkman). *Rev. Rhum.* 1942, 9, 177-185.
- DEBRAY Ch. et CERF M. Diagnostic clinique et biologique des malabsorptions d'origine intestinale. *Rev. Prat.* 1965, 15, 5, 537-554.
- DECOURT J., MASMONTIEL F. et GUILLAUMIN Ch. O. Sur un cas d'ostéose fibrokystique du type Recklinghausen avec hypocalcémie. Origine carencielle probable. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris* 1942, 17-18, 201-203.
- DEGRAZIA J.A. and RICH C. Studies of intestinal absorption of calcium 45 in man. *Metabolism* 1964, 13, 7, 650-660.
- DELBARRE F. L'ostéoporose des hémochromatoses. *Sem. Hop. Paris*, 1960, 36, 58/8, 3279/SP. 575 - 3294/SP. 590.
- DELLER D.J. and BEGLEY M.D. Calcium metabolism and the bones after partial gastrectomy. I. Clinical features and radiology of the bones. *Aust. Ann. Med.* J. 1963, 282-295.
- DELLER D.J., BEGLEY M.D., EDWARDS R.G. and ADDISON M. Metabolic effects of partial gastrectomy with special reference to calcium and folic acid. Part I Changes in calcium metabolism and the bones. *Gut* 1964, 5, 218-225.
- DELORE P., CHAPUY A. et BLANC J. Diabète calcique d'origine pancréatique. Syndrome para-coeliaque de l'adulte. *Lyon Med.* 1951, 185, 41, 249-253.
- DEMOLE M., ULMAN K., ASSIE A.M. et NGUYEN K. Le comportement alimentaire après gastrectomie partielle et la prophylaxie diététique des séquelles. *Presse Med.* 1965, 73, 8, 397-400.
- DENT C.E. Rickets and osteomalacia from renal tubule defects. *J. Bone Jt. Surg.* 1952, 34/B, 266-274.
- DENT C.E. and HARRIS H. Hereditary forms of rickets and osteomalacia. *J. Bone Jt. Surg.* 1956, 38/B, 204-226.

DEUIL R., PUECH H., TUGAYE A., DULAC DE FUGERES Y., BOUTELIER D. et DUPUY R. Ostéomalacie douloureuse de Looser-Milkman après gastro-entérostomie et dénutrition. Guérison clinique par le traitement médical. Arch. Mal. App. Dig. 1963, 52, 1027-1032.

DRAGSTED P.J. and HJORTH N. Fanconi's syndrome (osteomalacia due to decreased renal resorption of phosphate with other tubular functional defects). Acta Med. Scand. 1953, 146, 5, 317-324.

DUBARRY J.J. Les problèmes pratiques que pose au clinicien un opéré gastrique décu. Rev. Prat. 1964, 14, 7, 743-753.

DUBARRY J.J. La sprue tropicale. Rev. Prat. 1965, 15, 5, 589-596.

EDITORIALS. Renal osteodystrophy. New Engl. J. Med. 1963, 268, 11, 617-618.

ENGLE R.L. and WALLIS L.A. Multiple myeloma and the adult Fanconi syndrome. I. Report of a case with crystal-like deposits in the tumor cells and in the epithelial cells of the kidney. Amer. J. Med. 1957, 22, 1, 5-12.

EPSTEIN F.H. Hypercalcaemia and renal function. Rein et Foie 1962, 4, 2, 141-153.

ESCALIER A. et MALLET R. Ostéopathie douloureuse et fissuraire (syndrome de Looser-Debray-Milkman) in Traité de Médecine, Paris 1953, Tome 17, p. 350-355. Masson Ed.

FANCONI Von G. und GIRARDET P. Familiärer persistierender phosphatdiabetes mit D-vitamin-resistenter rachitis. Helv. Paed. Acta. 1952, 7, 14-41.

FASSIO E. Les dysclasies d'origine hépato-digestive. Presse Med. 1954, 62, 12, 247-249.

FOCHIER A. Sur les modifications récentes de l'opération césarienne à propos d'un cas d'amputation utéro-ovarienne comme complément de cette opération. Lyon Med. 1879, 31, 393.

FOURMAN P. and HAAPANEN E. Parathyroid function in steatorrhea with osteomalacia. Schweiz. Med. Wschr. 1964, 94, 886-891.

FOWLER D.I., FONE D.J. and COOKE W.T. The calcium fractions of plasma in hypercalcaemic conditions and in adult coeliac disease. Lancet 1961, 2, 7197, 284-287.

FRAME B. and SMITH R.W. Phosphate diabetes. A case study of osteomalacia. Amer. J. Med. 1958, 26, 5, 771-779.

FRAME B., SMITH R.W., FLEMING J.L. and MANSON G. Oral phosphates in vitamin-D-refractory rickets and osteomalacia. Amer. J. Dis. Chil. 1963, 106, 147-153.

FRAME B., ARNSTEIN A.R., FROST H.M. and SMITH R.W. Resistant osteomalacia, Studies with tetracycline bone labeling and metabolic balance. Amer. J. Med. 1965, 38, 134-144.

- FRANCON F. Un nouveau syndrome radio-clinique osseux : le syndrome de Looser. *J. Med. Lyon* 1944, 25, 592, 603-610.
- FRASER H.F. A case of vitamin D deficiency associated with cirrhosis of the liver and a dyscrasia of calcium and phosphorus metabolism. *J. Pediat.* 1943, 23, 410-420.
- FREDERICH A. La vitamine D. Métabolisme, actions physiologiques et pharmacodynamiques. *Path. Biol.* 1965, 13, 7-8, 434-457.
- FREIBERGER R.H. and MAYER V. Ununited bilateral fatigue fractures of the first ribs. A case report and review of the literature. *J. Bone Jt. Surg.* 1964, 46/A, 3, 615-618.
- FRIES D. Elimination du calcium par le rein. *Rev. Lyon. Med.* 1965, 14, 16, 737-740.
- FROMENT J., PALLASSE et THOMASSET. Syndrome de Milkman. *Lyon Med.* 1943, 169, 22, 481-483.
- FROST H.M. The osteoporoses : a definition of terms and concepts. *Henry Ford Hosp. Med. Bull.* 1962, 10, 315-337.
- GAJDOS A. Inhibition de l'effet de la vitamine D par l'actinomycine D. *Analyse in Presse Med.* 1965, 73, 54, 3159.
- GALMICHE P. Les ostéomalacies des gastrectomisés. *Med. Hyg.* 1961, 19, 530, 1011-1012.
- GENNES de L., MAHOUDAU, BRICAIRE H. et SENEGAL J. Sur deux cas d'ostéopathie de famine. *Soc. Med. Hop. Paris* 1943, 29, 408-410.
- GERSHBERG H., NEUMANN L.L. and MARI S. Studies on vitamin D-resistant rickets; effects of human growth hormone. *Metabolism* 1964, 13, 7, 636-649.
- GILBERT-DREYFUS, MAMOU H. et MALAMUT G. Etude radiologique et histopathologique d'une pseudo-fracture des pubis dans une ostéopathie de carence. *Sem. Hop. Paris* 1948, 24, 8, 221-223.
- GIRARD M. et BEL.A. La sprue nostras et les stéatorrhées idiopathiques d'origine intestinale. *Rev. Prat.* 1965, 15, 5, 577-587.
- GIRCWOOD R.H., DELAMORE I.W. and WILLIAMS W. Jejunal biopsy in malabsorptive disorders of the adult. *Brit. Med. J.* 1961, 5222, 319-323.
- GLANVILLE H.J. and BLOOM R. Case of renal tubular osteomalacia (Dent type 2) with later development of autonomous parathyroid tumours. *Brit. Med. J.* 1965, 26-29.
- GOTHONI G. Successful strontium therapy in an adult case of the Fanconi syndrome. *Acta Med. Scand.* 1961, 170, 1, 111-116.
- GOUGH K.R., LLOYD O.C. and WILLS M.R. Nutritional osteomalacia. *Lancet* 1964, 2, 7372, 1261-1264.

- GROSS J.M. Fanconi syndrome (adult type) developing secondary to the ingestion of outdated tetracycline. *Ann. Inter. Med.* 1963, 58, 3, 523-528.
- GUERIN R.A. Le calcium 47 en physiopathologie osseuse. *Rev. Rhum.* 1962, 29, 6, 338-341.
- GUICHARD A., GIRAUD M. et LEDRU Ostéomalacie avec anémie pernicieuse de Biermer. *Lyon Med.* 1939, 163, 9, 229-235.
- GUICHARD A., REVOL L., MARTINON J. et DAME. Leucémie lymphoïde décalcifiante à forme ostéomalacique. *Lyon Med.* 1944, 171, 20, 441-444.
- GUICHARD A., ALEX R., VAUZELLE J.L., VEYRAT A. et BRYON P.A. Les fissures osseuses costales du syndrome de Milkman-Looser thoracique solitaire. Dernière statistique globale de 110 cas. *Lyon Med.* 1963, 210, 40, 555-571.
- HAAS H.G., CANARY J.J., KYLE L.H., MEYER R.J. and SCHAAF M. Skeletal calcium retention in osteoporosis and in osteomalacia. *Clin. Endocr. Metabol.* 1963, 23, 7, 605-614.
- HALL G.H. and NEALE G. Bone rarefaction after partial gastrectomy. *Ann. Inter. Med.* 1963, 59, 455-463.
- HARALD A., SALVESEN et JENS BOE. Osteomalacia in sprue. *Acta Med. Scand.* 1953 146, 4, 290-299.
- HARTMANN L., GUENIN P. et FAUVERT R. Etude clinique et biologique de 100 cas de gastrectomies subtotaux pour lésions bénignes. *Arch. Mal. App. Dig.* 1952, 41, 7-8, 721-742.
- HARVALD B., KROGSGAARD A.R. and LOUS P. Calcium deficiency following partial gastrectomy. *Acta Med. Scand.* 1962, 172, 4, 497-503.
- HEANEY R.P. and SKILLMAN T.G. Secretion and excretion of calcium by the human gastrointestinal tract. *J. Lab. Clin. Med.* 1964, 64, 1, 29-41.
- HENNEMAN P.H., BENEDICT P.H., FORBES A.P. and DUDLEY H.R. Idiopathic hypercalcemia. *New. Engl. J. Med.* 1958, 259, 802-807.
- HESSE THAYSEN Th.E. La stéatorrhée idiopathique, la sprue tropicale et non tropicale et l'infantilisme intestinal. *Arch. Mal. App. Dig.* 1938, 24, 2, 123-169.
- HILLEMAND P., MIALARET J. et BOUTELIER D. A propos d'une ostéomalacie après gastrectomie partielle avec anastomose gastro-jéjunale. Transformation par rétablissement du circuit duodénal. *Arch. Mal. App. Dig.* 1960, 49, 5, 489-500.
- HILLEMAND P., MIALARET J. et BOUTELIER D. Exclusion duodénale et ostéomalacie des gastrectomisés. *Presse Med.* 1961, 69, 14, 627-630.
- HIOCO D., LANHAM C., MIRAVET et de SEZE S. Traitement des décalcifications cortisoniques par les hautes doses de calcium. *Rev. Rhum.* 1963, 30, 7, 428-434.

- HIOCO D., SAMUEL J. et de SEZE S. Traitement des ostéoporoses par les hautes doses de calcium. *Rev. Rhum.* 1963, 30, 10, 601-612.
- HIOCO D. Les explorations biologiques de l'os. *Vie Med.* 1964, 45, 539-544.
- HODGKINSON A. et PYRAH L.N. Hypercalciuria in relation to renal calculi. *Rein et Foie* 1962, 4, 2, 23-27.
- HOUSTON R.A., BRUSSOCK W.A. and CALLEN H.S. Milkman's syndrome secondary to phosphate diabetes. *J. Amer. Med. Ass.* 1964, 188, 6, 496-500.
- HUBAULT A. L'os du vieillard. Le problème de l'ostéoporose sénile. *Rev. Prat.* 1959, 9, 10, 1079-1092.
- HUGUENIN A., SUDAKA P., MONIER J.C. et Mme MONIER. Résultats de l'exploration phosphocalcique dans les cirrhoses du foie. *Algérie Med.* 1960, 64, 8, 713-721.
- HUGUENIN A. et MONIER C. L'hyperamino-acidurie dans l'ostéomalacie et le syndrome de Looser-Debray-Milkman de l'adulte en dehors de la gravidité. *Algérie Med.* 1962, 66, 6, 585-595.
- ISEMEIN L., TABAU R.L. et FOURNIER A.M. Le traitement des ostéopathies raréifiantes diffuses. A propos de vingt observations. *Rev. Lyon.Med.* 1961, 10, 10, 691-718.
- JAFFRES R. Troubles du métabolisme phosphocalcique de type ostéomalacique dans un cas d'hémochromatose familiale. *Rev. Rhum.* 1963, 30, 3, 120-125.
- JESSERER H. Dans krankheitsbild der idiopathischen hyperkalciurie. *Dtsch. Med. Wschr.* 1957, 82, 943-946.
- JESSERER H. L'ostéomalacie. *Acta rheumatologica. Documenta Geigy* 1958, 14, 1 vol. 87 p.
- JESSERER H. und SWOBODA. Dihydratichysterin und vitamin D-mangelrachitis. *Klin. Wschr.* 1959, 37, 2, 84-86.
- JUERGENS J.L., SCHOLZ D.A. and WOLLAEGER E.E. Severe osteomalacia associated with occult steatorrhea due to nontropical sprue. Report of five cases. *A.M.A. Arch. Int. Med.* 1956, 98, 774-782.
- JUSTIN-BESANCON L. L'ostéopathie de famine. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris* 1942, 23-24, 328-331.
- JUSTIN-BESANCON L., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARILLON S., GRIVAUX M. et WOLF L.M. Le diabète phosphaté. A propos d'un cas de tubulopathie avec fractures spontanées. *Sem. Hop. Paris.* 1962, 38, 16, 993-999.
- JUSTIN-BESANCON L., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARILLON S., DELAVIERRE Ph. et BODIN F. Syndrome entéro-tubulaire. Diabète phospho-glucos-aminé avec hypercalciurie. *Presse Med.* 1963, 71, 5, 227-229.
- KLEIN L. and CURTISS P.H. The effect of vitamine D on urinary hydroxyproline in vitamin-D deficiency rickets and resistant rickets. *J. Bone Jt. Surg.* 1963, 45/A, 7, 1542.

- KLOTZ H.P., AVRIL J., SADDI et KAHN F. Ostéomalacie, tétanie chronique et séquelles rachitiques chez un adulte atteint d'hypercalciurie permanente primitive idiopathique. Sem. Hop. Paris 1957, 33, 64, 3766-3771.
- KLOTZ H.P., TUTIN M. et ROBEL P. L'hypercalciurie idiopathique (à propos de 28 cas personnels). Sem. Hop. Paris 1958, 34, 50, 2553-2560.
- KLOTZ H.P., LEVY V.G., DROSDOWSKY M. et BOURRICHON J. L'hypercalciurie idiopathique. Etude pathogénique et thérapeutique. Sem. Hop. Paris 1960, 36, 50, 2686-2690.
- KO K.W. and FELLERS F.X. On the mechanisms of simple familial hypophosphatemic rickets. Amer. J. Dis. Child. 1961, 102, 437-439.
- KUHLENCORDT Von F. Renale tubuläre osteopathien. Der Internist 1962, 3, 99, 299-306.
- LABADIE P. Le rein et l'excrétion des ions hydrogène. Les acidoses d'origine rénale. Rev. Prat. 1962, 12, 30, 3299-3312.
- LAFFERTY F.W., HERNDON C.H. and PEARSON O.H. Pathogenesis of vitamin-D resistant rickets and the response to a high calcium intake. J. Clin. Endocr. 1963, 23, 9, 903-917.
- LAFFITE A. et GROS A. Les lésions osseuses de l'intoxication chronique par le cadmium. Aspects radiologiques à type de syndrome de Milkman. Efficacité de la thérapeutique vitaminique et calcique. Presse Med. 1942, 30, 399-400.
- LAMOTTE-BARILLON S., BERNIER J.J., TRICOIRE J. et LABROUSSE Cl. Grande ostéomalacie et pancréatite calcifiante. Presse Med. 1964, 72, 56, 3441-3445.
- LANCE P. Algies rachidiennes par ostéoporose sénile et ostéopathies de carence. Rev. Prat. 1961, 11, 34, 3355-3356.
- LANGERON L. et BERA J. A propos de deux observations de syndrome de Milkman-Looser. Mécanisme de réparation osseuse. Activité ovarienne et ostéomalacie. Rachitisme et ostéomalacie. Presse Med. 1945, 51, 689-690.
- LANGERON L. et BERA J. Syndrome de Milkman-Looser chez une femme de 73 ans et une jeune fille de 19 ans. Disparition radiologique après graitement. Activité ovarienne et ostéomalacie. Rachitisme et ostéomalacie. J. Sc. Med. Lille 1946, 64, 18, 321-328.
- LANGERON L., MICHAUD P. et VINCENT G. Un cas d'ostéomalacie après gastrectomie. J. Sc. Med. Lille 1956, 12, 574-579.
- LANGERON L. et VINCENT G. Junior. Ostéopathies chroniques, décalcifiantes douloureuses, ostéomalacie et ostéoporose. J. Sc. Med. Lille 1957, 2, 67-75.
- LANHAM C. Les ostéopathies cortisoniques. Vie Méd. 1964, 45, 601-604.
- LARCAN A., RAUBER G. et STREIFF F. L'atteinte osseuse au cours des insuffisances rénales chroniques par trépano-ponction. Etude préliminaire. J. Uro. Nephro. 1963, 69, 594-598.

LARCAN A., RAUBER G., STREIFF F., THIRIET M. et SAPELIER J. Ostéomalacie fissuraire et cirrrose biliaire. Presse Med. 1964, 72, 20, 1211-1214.

LAYANI F. et DURUPT L. Hémopathies ostéotropes in Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 1953. Appareil Locomoteur 14025 F 10.

LAYANI F. et CHAOUAT Y. Ostéoses raréfiantes diffuses (ostéoporoses. ostéomalacies) in Encyclopédie Médico-Chirurgicale 1955. Appareil Locomoteur 14025 A 10.

LAYANI F., DURUPT L. et PAQUET J. Syndrome de Milkman-Looser, ostéomalacie et stéatorrhée. Rev. Rhum. 1959, 26, 8, 408-420.

LAWS J.W., BOOTH C.C., SHAWDON H. and STEWART J.S. Correlation of radiological and histological findings in idiopathic steatorrhoea. Brit. Med. J. 1963, 18, 1311-1314.

LEADING ARTICLES. Rickets and osteomalacia. Lancet 1962, 1, 7240, 1168-1169.

LELONG M. Le rachitisme in Traité de Médecine, Tome 17, p. 356-417, Masson Ed. Paris 1953.

LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL Cl., COLIN J., LE TAN V. et CABILAN J.C. Cirrrose congénitale et familiale avec diabète phospho-gluco-aminé, rachitisme vitamino-résistant et tyrosinurie massive. Etude métabolique et anatomique. Rev. Franc. Et. Clin. Biol. 1963, 8, 37-50.

LEMAIGRE G., SORS Ch. et Mme WAJCNER G. Ostéose fibrokystique et adénome parathyroïdien. Presse Med. 1962, 70, 56, 2805-2808.

LENOBLE J. Cl. Les complications de la gastrectomie subtotale pour ulcère et leur traitement. Gazette Med. France 1965, 1879-1884.

LERICHE R. et JUNG A. Des modifications de quelques glandes à sécrétion interne : parathyroïde, thyroïde, surrénale, consécutivement à la dérivation biliaire expérimentalement (conséquences cliniques de ces modifications). Presse Med. 1935 92, 1793-1797.

LESTRADET H., FREDERICH A. et RODRIQUEZ-SORIANO J. L'hypersulfatémie n'est-elle pas la cause des ostéodystrophies de l'insuffisance rénale chronique. Presse Med. 1962, 70, 5, 211-212.

LEVRAT M., ROCHE L. et EMERY J. Tétanies frustes au cours de l'ostéomalacie. Les hypocalcémies de famine. Lyon Med. 1945, 173, 15, 149-151.

LICHTWITZ A., PARLIER R. et HIOCO D. Ostéomalacies d'apport, d'élimination et d'origine osseuse. Sem. Hop. Paris 1955, 31, 15, 846-854.

LICHTWITZ A., PARLIER R. et HIOCO D. Physiopathologie et traitement des ostéomalacies. Sem. Hop. Paris 1955, 31, 16, 900-906.

LICHTWITZ A., de SEZE S., HIOCO D., BORDIER Ph. et MAZABRAUD A. Le syndrome parathyroïdien des ostéomalacies dites d'apport. Sem. Hop. Paris 1956, 32, 75, 4040-4051.

LICHTWITZ A., de SEZE S., HIOCO D., BORDIER Ph. et MAZABRAUD A. Ostéomalacie hyperparathyroïdie. Sem. Hop. Paris 1956, 32, 75, 4052-4061.

LICHTWITZ A., de SEZE S., HIOCO D., BORDIER Ph. et MAZABRAUD A. Ostéomalacie avec syndrome biochimique d'hyperparathyroïdie ou hyperparathyroïdie primitive avec syndrome clinique d'ostéomalacie. Presse Med. 1956, 64, 88, 2031-2033.

LICHTWITZ A., de SEZE S., HIOCO D., BORDIER Ph. et MAZABRAUD A. Ostéomalacies par hyperostéoblastose et formes ostéomalaciques de l'hyperparathyroïdie. Presse Med. 1957, 65, 3, 45-47.

LICHTWITZ A., de SEZE S., PARLIER R., HIOCO D., BORDIER Ph. et STRAUSS M.

- I - Les explorations fonctionnelles du squelette dans les néphrites rétionnelles sans lésions osseuses apparentes. Sem. Hop. Paris 1958, 34, 6, 346-355.
- II - Le métabolisme phosphocalcique dans les néphrites avec lésions du squelette. Sem. Hop. Paris 1958, 34, 15, 915-922.
- III - Physiopathologie des modifications phosphocalciques et des lésions osseuses dans les néphropathies glomérulaires. Sem. Hop. Paris 1958, 34, 38-39, 2061-2071.

LICHTWITZ A., de SEZE S., PARLIER R., HIOCO D. et BORDIER Ph. La calciurie dans les néphropathies. Presse Med. 1958, 66, 92, 2105-2108.

LICHTWITZ A., CACHIN M., HIOCO D., TUTIN M. et de SEZE S. Le syndrome phosphocalcique dans les cirrhoses. Sem. Hop. Paris 1959, 35, 38-39, 2399-2409.

LICHTWITZ A., de SEZE S., HIOCO D., BORDIER Ph. et WELFING J. Les explorations fonctionnelles du squelette dans les ostéomalacies de l'adulte avec hypophosphorémie et vitamino-résistance. Sem. Hop. Paris 1960, 36, 20, 1255-1261.

LICHTWITZ A., de SEZE S., HIOCO D., BORDIER Ph. et WELFING J. La part respective du rein, de l'intestin et de l'os dans les ostéomalacies avec hypophosphorémie et vitamino-résistance : traitement par l'association vitamino-thérapie et phytate de soude. Sem. Hop. Paris 1960, 36, 20, 1261-1267.

LICHTWITZ A. L'os sénile. Vie Med. 1960, 41, 891-896.

LICHTWITZ A., de SEZE S., PARLIER R., HIOCO D. et BORDIER Ph. L'absorption intestinale du calcium dans les néphrites avec insuffisance rénale. Presse Med. 1961, 69, 47, 2054-2056.

LICHTWITZ A., de SEZE S., HIOCO D., PARLIER R. LANHAM C. et SFIKAKIS P. Etude biochimique des décalcifications cortisoniques. Sem. Hop. Paris 1961, 37, 11, 682-687.

Les corticoïdes et le métabolisme phosphocalcique. Sem. Hop. Paris 1961, 37, 11, 688-697.

LICHTWITZ A., de SEZE S., CACHIN M., GUILLAUMAT M., HIOCO D. et PERGOLA F.

- I - Les troubles du métabolisme phosphocalcique chez les gastrectomisés. Sem. Hop. Paris 1961, 69, 37, 3391-3401.
- II - Physiopathologie des modifications phosphocalciques chez les gastrectomisés avec exclusion du duodénum. Sem. Hop. Paris 1961, 69, 37, 3401-3411.

LICHTWITZ A. et GUILLAUMAT M. Le métabolisme du calcium chez les gastrectomisés avec exclusion du duodénum. Path. Biol. 1962, 10, 11-12, 1027-1034.

LICHTWITZ A., de SEZE S., HIOCO D., MIRAVET L., LANHAM C. et PARLIER R.
Diabète calcique.

I - Double syndrome d'hyperabsorption intestinale du Ca et d'insuffisance de sa réabsorption tubulaire. Presse Med. 1963, 71, 3, 107-110.

II - Physiopathologie et traitement. Presse Med. 1963, 71, 4, 165-168.

LICHTWITZ A. et PARLIER R. Calcium et maladies métaboliques de l'os.

Tome I - Os et métabolisme du calcium à l'état normal. 324 p.

Tome II - Os et métabolisme du calcium à l'état pathologique. 592 p.

Tome III - Intestin, rein et métabolisme du calcium. 455 p.

Expansion Scientifique Française Edit. Paris 1964

LIEVRE J.A. Ostéopathie de carence et ostéomalacie in Traité de Médecine
Tome 17, p. 316-334, Masson Edit. Paris 1953.

LIEVRE J.A. et BLOCH-MICHEL H. Le diabète rénal phospho-glucidique (ostéoporose avec diabète rénal chez l'adulte). Sem. Hop. Paris 1955, 31, 26, 1486-1498.

LIEVRE J.A. Les déminéralisations diffuses du squelette d'origine maligne.
Rev. Prat. 1959, 9, 10, 1093-1105.

LIEVRE J.A., MILHAUD G., CAMUS J.P., Mme LIEVRE J.A. et BONToux D. L'ostéodystrophie de l'opération de Coffey (urétéro-sigmoidostomie). Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1962, 113, 373-385.

LIU S.H., CHU H.I., SU C.C., YU T.F. and CHENG T.Y. Calcium and phosphorus metabolism in osteomalacia. IX Metabolic behavior of infants fed on breast milk from mothers showing various states of vitamin D nutrition. J. Clin. Invest. 1940, 19, 327-347.

LODS J.C. Les déminéralisations osseuses post-gastrectomies. Rev. Prat. 1961, 11, 12, 1273-1281.

LOEPER M., LEMAIRE A. et LESOBRE R. Spondylomalacie et cirrhose biliaire.
Arch. Mal. App. Dig. 1939, 29, 577-587.

LONTIE P. et BUISSERET E. Sur la pathogénie du syndrome de Milkman. Presse Med. 1951, 59, 18, 348.

LOUYOT P., MATHIEU J. et GAUCHER A. Ostéomalacie et fonction gastrique. Rev. Rhum. 1959, 26, 8, 438-444.

LOUYOT P., MATHIEU J. et GAUCHER A. L'ostéose raréfiante des gastrectomisés (étude de 50 sujets gastrectomisés avec anastomose gastro-jéjunale). Arch. Mal. App. Dig. 1961, 50, 1-2, 20-38.

LOYAU G. Un cas de diabète rénal phospho-glucidique avec ostéoporose. Rhumatologie 1962, 14, 1, 23-29.

MACH R.S., FABRE J., ODIER J. et DUCOMMUN P. Ostéomalacie grave par stéatorrhée (étude de l'action de la vitamine D sur le bilan calcique). Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1949, 9-10, 404-410.

Mac LEAN BAIRD I. et OLLESKY S. Osteomalacia following gastric surgery. Gastroenterology 1957, 33, 2, 284-292.

MALIK G.B., WATSON W.C., MURRAY D. and CRUICKSHANK B. Immunofluorescent antibody studies in idiopathic steatorrhea. Lancet 1964, 1, 7343, 1127-1129.

MARIE J. et SEE G. Indications et inconvénients de la thérapeutique par les vitamines liposolubles chez le nourrisson et l'enfant. Rev. Prat. 1961, 11, 31, 3163-3169.

MARTIN E. et RUTISHAUSER E. Ostéomalacie et rein. Soc. Med. Hop. Paris 1951, 67, 958-967.

MATHIEU H., MENIBUS de Cl. H., FREDERICH A., LESTRADET M. et ROYER P. L'hypoparathyroïdie chronique primitive avec lésions d'ostéomalacie. Ann. Ped. 1961 37, 15/3, 921/P.153 - 929/P.161

MAY E., BLOCH-MICHEL H. et SIBERTIN-BLANC. Nanisme avec fragilité osseuse et images fissuraires type Milkman. Rapport possible avec le syndrome de Toni-Debré-Fanconi. Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1946, 31-32, 540-544.

MIALARET J. L'opération de Péan. Journées des Gastro-entérologues Français. Paris 1957 in suppl. Arch. Mal. App. Dig. 1957, 46, 25-57.

MICHOTTE L.J., SCHREVEL de J.A. et COUTELIER P. Les ostéomalacies. J. Belge Med. Phys. Rhum. 1964, 19, 1, 11-17.

MILHAUD G. et AUBERT J.P. Exploration du métabolisme calcique chez l'homme à l'aide du calcium 45. Path. Biol. 1958, 34, 5-6, 405-412.

MILHAUD G. et AUBERT J.P. Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du calcium 45 : l'hypercalciurie et la lithiase rénale oxalique. Rev. Med. 1962, 697-705.

MILHAUD G., JOB J.C. et GENTIL C. Etude du métabolisme du calcium à l'aide du calcium 45 : le rachitisme vitamino-résistant idiopathique. Rev. Franc. Et. Clin. Biol. 1963, 8, 179-182.

MILHAUD G., VESIN P. et CATTAN R. Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du calcium 45 : les syndromes de malabsorption intestinale. Arch. Mal. App. Dig. 1963, 52, 4, 309-315.

MILHAUD G., VESIN P., BOURICHON J., ROBERTI A. et VIGUIE R. Etude du métabolisme de la sérum-albumine et du calcium chez le gastrectomisé. Sem. Hop. Paris 1965, 41, 20, 1207-1216.

MILKMAN L.A. Multiple spontaneous idiopathic symmetrical fractures. Amer. J. Roentg. 1934, 32, 5, 622-634.

MIROUZE J., EMBERGER J.M., LOUBATIERES R. et BAUMELOU H. Les explorations osseuses principalement biopsiques dans les urémies prolongées. J. Uro. Nephro. 1963, 69, 598-615.

MORANA J. Contribution à l'étude clinique de l'ostéomalacie. Thèse Paris 1962, 77 p. dactyl.

- MORETTI G. et GEYER A. Le syndrome carentiel complexe post-gastrectomie. Etude clinique, biologique, histochimique. *Presse Med.* 1956, 64, 11, 226-231.
- MORGAN D.B., PATERSON C.R., WOODS C.G., PULVERTAFT C.N. et FOURMAN P. Search for osteomalacia in 1228 patients after gastrectomy and other operations on the stomach. *Lancet* 1965, 2, 7422, 1085-1088.
- MORGAN D.B., PATERSON C.R., WOODS C.G., PULVERTAFT C.N. et FOURMAN P. Osteomalacia after gastrectomy. A reponse to very small doses of vitamin D. *Lancet* 1965, 2, 7422, 1089-1091.
- MOSS A., WATERHOUSE Ch. and TERF R. Gluten-sensitive enteropathy with osteomalacia but without steatorrhoea. *New. Engl. J. Med.* 1965, 272, 16, 825-830.
- NICAUD P., LAFITTE A., GROSS A. et GAUTHIER J.P. Les lésions osseuses de l'intoxication chronique par le cadmium. Aspects radiologiques à type de syndrome de Milkman. Efficacité du traitement calcique et vitaminique. *Bull. Mem. Soc. Hop. Paris* 1942, 58, 204-208.
- NICAUD P. et LAFITTE A. Les lésions osseuses de l'intoxication chronique par le cadmium. *Rev. Rhum.* 1944, 11, 44-48.
- NICHOLAS J.A., SAVILLE P.D. and BRONNER F. Osteoporosis, osteomalacia, and the skeletal system. *J. Bone Jt. Surg.* 1963, 45/A, 2, 391-405.
- NICHOLAS T.A. and KILLORAN P. Fracture of the femur in patients with Paget's disease. *J. Bone Jt. Surg.* 1965, 47/A, 450-461.
- O.M.S. Les états pathologiques dus à une insuffisance ou à un excès d'apport de calcium. *Concours Med.* 1963, 85, 39, 5101-5110.
- PANSU Mme D., VIGNON G., Mme BOLOT F. et Mme CHAPUY M.Cl. Le syndrome phosphocalcique dans l'ostéoporose sénile. Etude statistique de 100 observations. *Rev. Lyon. Med.* 1963, 12, 20, 1157-1170.
- PANSU Mme D., VIGNON G., BERNARD J., Mme CHAPUY M.Cl. et BIZOLLON C. La calcithérapie à doses fortes dans l'ostéoporose. *Rev. Lyon. Med.* 1965, 14, 12, 539-556.
- PANSU Mme D., Mme CHAPUY M.Cl., BIZOLLON C., Mme BOLOT F. et Mme BERNARD J. Exploration au Ca 45 dans l'ostéoporose et l'ostéomalacie séniles. *Rev. Lyon. Med.* 1965, 14, 12, 557-566.
- PANSU Mme D., VIGNON G., CHATIN B., BIZOLLON C., Mme CHAPUY M.Cl. et Mme BOLOT F. L'épreuve au phytate de sodium chez le vieillard. *Rev. Lyon. Med.* 1965, 14, 16, 713-725.
- PATEL J., NARDI C., et LATASTE J. Apport, critique des résultats de 412 gastrectomies. *Arch. Mal. App. Dig.* 1958, 47, 3, 101-122.
- PAULLEY J.W. Disordered calcium metabolism after polya partial gastrectomy. *Lancet* 1964, 1, 7339, 938.
- PAUPE J. et MAI-VAN-DONG. Exploration métabolique des ostéopathies. *Rev. Prat.* 1962, 12, 13 bis, 1473-1481.

PEPIN B. Signification clinique de l'hyperamminoacidurie. Presse Med. 1956, 64, 91, 2091-2094.

PERRAULT M. et MODAI J. Indications et limites de la thérapeutique par les vitamines liposolubles chez l'adulte. Rev. Prat. 1961, 11, 31, 3171-3180.

PESTEL M. Les altérations osseuses des érythropathies. Presse Med. 1956, 64, 74, 1686-1688.

PIERCE D.S., WALLACE W.N. and HERNDON C.H. Long-term treatment of vitamin-D resistant rickets. J. Bone Jt. Surg. 1964, 46/A, 5, 978-997.

PIERON R., KOURILSKY R., HIVET M., BONNET J.L., DEQUIROT A. et DECROIX G. Troubles métaboliques complexes après gastrectomie sub-totale. Intervention de Henley : disparition de la carence protidique; réversibilité partielle des troubles endocriniens : reprise de l'absorption de la vitamine B 12. Sem. Hop. Paris 1964, 40, 14, 835-850.

PINES K.L. and MUDGE G.H. Renal tubular acidosis with osteomalacia. Amer. J. Med. 1951, 11, 301-311.

PIZON P. Limites de l'exploration osseuse par le strontium 85. Analyse in Presse Med. 1965, 73, 49, 2853.

RACOUCHOT J. Ostéopathies bismuthiques. J. Med. Lyon 1939, 20, 466, 367-370.

RAVAULT P.P., GIRARD M. et DIDIERLAURENT. La fissuration spontanée et symétrique des os (syndrome de Milkman). Lyon Med. 1938, 162, 34, 189-196 et 35, 217-224.

RAVAULT P.P., BOURRET J. et JARRICOT J. Les ostéodystrophies rénales de l'adulte. J. Med. Lyon 1946, 27, 629, 207-216.

RAVAULT P.P., GUINET P. et GARDE A. Protrusion acétabulaire unilatérale avec ostéite fibreuse iliaque chez une ostéomalacique. Lyon Med. 1946, 176, 1, 13-15.

RAVAULT P.P., TRAEGER J., LEJEUNE E., POMMATAU E. et FRANCOIS B. Néphrite ascendante avec ostéomalacie et néphrocalcinose. Lyon Med. 1957, 198, 32, 111-121.

RAVAULT P.P., ROCHE L., LEJEUNE E. et GRANDMOTTET P. Les ostéomalacies toxiques. Rev. Rhum. 1959, 26, 8, 382-393.

RAVINA A. et PECHER Y. Est-il légitime de parler d'ostéopathies de carence ? Presse Med. 1949, 16, 218-220.

RECHAD BELGER N. Un cas d'ostéopathie rare : pseudo-fractures spontanées (maladie de Milkman). Présenté par F. COSTE. Soc. Med. Hop. Paris 1942, 33, 392-394.

RICHARSON R.E. Nephrocalcinosis with special reference to its occurrence in renal tubular acidosis. Clin Radiol. 1962, 13, 3, 224-230.

RIFFAT G., MAKI G. et DOMENACH M. Traitement des états d'ostéose décalcifiante du vieillard. J. Med. Lyon. 1962, 43, 1020, 1609-1634.

ROSE G.A. Role of phosphate in treatment of renal tubular (hypophosphataemic) rickets and osteomalacias. Brit. Med. J. 1964, 2, 857-861.

ROSE G.A. The radiological diagnosis of osteoporosis, osteomalacia and hyperparathyroidism. Clin. Radiol. 1964, 15, 75-83.

ROSSELIN G. Exploration fonctionnelle du métabolisme phosphocalcique. Gazette Med. France 1961, 68, 10, 1325-1364.

ROYER P. Classification physiopathologique et étiologique des ostéoses décalcifiantes diffuses. Rev. Prat. 1959, 9, 10, 1059-1070.

ROYER P. Accidents de la calcithérapie. Rev. Prat. 1961, 11, 22, 2205-2208.

ROYER P., MATHIEU H., GERBEAUX S., FREDERICH A., RODRIGUEZ-SORIANO J., DATROIS A.M. et CUISINIER P. Nanisme, atteinte rénale et hypercalciurie chez l'enfant.

I - L'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et atteinte rénale chez l'enfant. Ann. Ped. 1962, 768/P. 148-783/P. 163.

II - Nanisme avec rachitisme, hypercalciurie et protéinurie (deux observations) Ann. Ped. 1962, 784/P. 164 - 792/P. 172.

ROYER P. et MATHIEU H. Besoins en calcium de l'enfant, indications de la calcithérapie. Gazette Med. France 1964, 1463-1492.

ROYER P. Les rachitismes vitamino-résistants idiopathiques. Rev. Rhum. 1965, 32, 10, 617-621.

RUBENS-DUVAL A. Anatomie pathologique des ostéopathies décalcifiantes diffuses. Rev. Prat. 1959, 9, 10, 1053-1058.

RYCKEWAERT A. L'hypervitaminose D. Concours Med. 1962, 39, 5021-5024.

RYCKEWAERT A. L'ostéomalacie d'apport. Vie Med. 1964, 45, 547-571.

SAIDMAN J. Ostéomalacies vertébrales. Ostéoses de dénutrition in Maladies de la colonne vertébrale. Diagnostic et traitement. Tome III, p. 798-809. Doin Ed. 1947.

SARLES J.Cl., PIETRI H. et SARLES H. La lymphographie dans la pancréatite chronique de l'adulte. Presse Med. 1965, 73, 50, 2885-2888.

SERINGUE Ph. L'acidose rénale infantile et ses formes avec rachitisme ostéomalacique. Ann. Ped. 1957, 33, 17/3, 1082/P. 160 - 1092/P. 170.

SERINGUE Ph., AMIEL J.L. et LELUC. Diabète rénal pur. Diabète gluco-aminé (glycosurie et aminoacidurie rénales et familiales). Première observation française d'un syndrome récemment individualisé. Etude biologique. Ann. Ped. 1957, 33, 17/3, 1073/P. 151 - 1081/P. 159

SERRE H. Etude clinique des ostéoporoses endocriniennes. Rev. Prat. 1959, 9, 10, 1071-1077.

SEZE de S., MONNIE et ORDONNEAU. Trois observations d'ostéopathies de famine avec pseudo-fractures du bassin du type Looser, guérison rapide et complète par le traitement calcium, phosphore, vitamine D. Soc. Med. Hop. Paris 1943, 32-34, 427-430.

SEZE de S., RYCKEWAERT, MONNIE et LABEY. Sur un cas d'ostéopathie de famine avec hypocalcémie, hypocalciurie et bilan calcique positif, se rapprochant cliniquement et radiologiquement des aspects de l'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen et de l'ostéite déformante de Paget. Résultat favorable du traitement par le calcium et la vitamine D. Soc. Med. Hop. Paris 1943, 29, 410-412.

SEZE de S. et RYCKEWAERT A. Maladies des os et des articulations. 1 vol. 1242 p. Flammarion Edit. Paris 1954.

SEZE de S., LICHTWITZ A., HIOCO D., BORDIER Ph. et WELFLING J. Le test au calciférol dans les ostéomalacies vitamino-résistantes. Rev. Rhum. 1960, 27, 10, 373-386.

SEZE de S., LICHTWITZ A., RYCKEWAERT A., BORDIER Ph., HIOCO D. et MAZABRAUD A. Le syndrome de Looser-Milkman. Etude de 60 cas. Sem. Hop. Paris 1962, 38, 34/6, 2005-2025.

SCHMIDT B.J., JORGE N., GASTIN A., MENG O., CARCALHO A.A. et LAZARESCHI M. Rachitisme hypophosphatémiq. vitamino-résistant. Considérations sur un cas avec ammoniogenèse insuffisante. Arch. Franc. Pediat. 1963, 20, 7, 341-352.

SCHULTE Von W. Looser-Milkman-syndrom bei leberzirrhose. Zeitschrift fur Orthopädie 1964, 99, 99-104.

SHAPIRO R. Metabolic bone disease. A basic review. Clin. Radiol. 1962, 13, 3, 238-251.

SHERMAN M.S. Osteomalacia. J. Bone Jt. Surg. 1950, 32/A, 1, 193-206.

SNAPPER I., SEELY R., FALK S. and FEDER I. Osteomalacia in New-York. Ann. Int. Med. 1954, 41, 893-909.

SNAPPER I. Osteomalacia in north China : its relationship to pregnancy and lactation. Ann. New-York Acad. Sci. 1956, 64, 351-360.

SNAPPER I. and NATHAN D.J. Rickets and ostéomalacia. Amer. J. Med. 1957, 22, 939-948.

SOMER de L., COENEGRACHT J. and DORLEYN M. Disorders of calcium metabolism investigated with strontium 85. Acta Med. Scand. 1964, 175, 5, 653-662.

STAMP W.G., WHITESIDES T.E., FIELD M.H. and SCHEER G.E. Treatment of vitamin-D resistant rickets. A long-term evaluation of the effectiveness. J. Bone Jt. Surg. 1964, 46/A, 5, 965-977.

STANBURY S.W. Osteomalacia. Schweiz. Med. Wschr. 1962, 92, 29, 883-892.

STANBURY S.W. Calcium and phosphorus metabolism in chronic renal failure. West-European symposia on clinical chemistry, vol. III : Water and electrolyte metabolism, 11, 170-187, Analyse in Rev. Prat. 1965, 15, 10, 1282-1284.

STEARNS G. A guide to the adequacy of therapy in resistant rickets due to familial or essential hypophosphatemia. J. Bone Jt. Surg. 1964, 46/A, 5, 959-964.

STEINBACH H.L. and NOETZLI M. Roentgen appearance of the skeleton on osteomalacia and rickets. Amer. J. Roentg. 1964, 91, 5, 955-972.

STEWART W.K., MITCHELL R.G., MORGAN H.G., LOWE K.G. and THOMSON J. The changing incidence of rickets and infantile hypercalcaemia as seen in dundee. Lancet 1964, 1, 7335, 679-683.

STOWERS J.M. and DENT C.E. Studies on the mechanism of the Fanconi syndrome. Quart. J. Med. 1947, 16, 64, 275-292.

SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR L'OSTEOMALACIE. Château d'Artigny, Montbazou, TOURS. 7.11 Sept. 1965 (à paraître).

TABAU R.L. Contribution à l'étude d'un nouveau test d'exploration dynamique des ostéopathies raréfiantes diffuses par le calcium 47. Rev. Lyon. Med. 1964, 13, 1, 11-17.

TAPIA J., STEARNS G. and PONSETI I.V. A long-term clinical study of eleven patients. J. Bone Jt. Surg. 1964, 46/A, 5, 935-958.

THOMAS J., ROUJEAU J. et ABOULKER P. Les lésions osseuses dans la lithiase rénale. Leur étude par examen histologique d'un fragment costal. Presse Med. 1962, 70, 51, 2437-2440.

THOMPSON G.R., LEWIS B. and BOOTH C.C. Vitamin-D absorption after partial gastrectomy. Lancet 1966, 1, 7435, 457-458.

TORSTI P. and LAMBERG B.A. The effect of two-day treatment with chlorothiazide on the urinary excretion of calcium, phosphate and sodium in hyper- and hypocalcaemia. Acta. Med. Scand. Suppl. 1964, 412, 181-191.

TROUSSEAU A. et LASEGUE Ch. Du rachitisme et de l'ostéomalacie comparés. Union Médicale 1850, 314, 326-327, 354-355, 370, 385-386, 497-498, 514, 530-531, 537-538.

URBAIN G. et CAROLI J. Troubles du métabolisme phosphocalcique au cours des cirrhoses du foie. Discussion du rôle de la corticothérapie. Path. Biol. 1958, 34, 21-22, 1665-1671.

VACHON A., LEJEUNE E. et ASTRUC H. La sprue essentielle. Notions cliniques et thérapeutiques récentes. A propos de quatre observations. Rev. Lyon. Med. 1954, 3, 10, 383-397.

VACHON A., LEJEUNE E. et GRIVET A. Les stéatorrhées en dehors de la sprue. Rev. Lyon. Med. 1954, 3, 10, 399-413.

- VACHON A. Les syndromes de malabsorption d'origine intestinale. Rev. Lyon. Med. 1963, 12, 23-27, n° spécial.
- VARAY A. et MASSON M. Etude biologique et conséquences physipathologiques de la cholostase intra-hépatique. Journées des Gastro-entérologues Français Paris 1957 in suppl. Arch. Mal. App. Dig. 46, 275-315.
- VESIN P. Les complications métaboliques de la gastrectomie pour ulcère. Oeuvre Médicale 1963, 6, 71-79.
- VESIN P., MILHAUD G. et CATTAN R. Deux aspects du syndrome de malabsorption intestinale. Arch. Mal. App. Dig. 1963, 52, 4, 331-337.
- VIALIER J. et BOURDILLON M. Ostéomalacie et maladie de Biermer. Lyon Med. 1941, 166, 37, 764-767.
- VIGNON G., MARIN A. et MEGARD M. Etude radiologique de la colonne vertébrale du vieillard. Rev. Lyon. Med. 1956, 5, 18, 861-866.
- VIGNON G. et MAITREPIERRE J. Grande ostéomalacie compliquée d'ostéoporose discrète. Rev. Lyon. Med. 1958, 7, 7, 483-491.
- VIGNON G. et CALVEL V. Une technique de densitométrie osseuse (premiers essais de mesure de l'ostéoporose vertébrale). Rev. Lyon. Med. 1959, 8, 14, 979-982.
- VIGNON G., DURANT J., MAITREPIERRE J., MEGARD M. et CALVEL V. Diagnostic des ostéoses décalcifiantes diffuses. Rev. Lyon. Med. 1960, 9, 9, 651-669.
- VIGNON G., Mme PANSU D., TRUCHOT R. et BERTRAND J.N. Une observation anatomo-clinique d'ostéomalacie sénile. Rhumatologie 1961, 13, 1, 51-56.
- VIGNON G., Mme PANSU D., CHATIN B. BIZOLLON C. et Mme CHAPUY M. Cl. L'épreuve au phytate de soude chez les gens âgés. Rev. Rhum. 1965, 32, 6, 342-345.
- VILLANUEVA A.R., SEDLIN E.D. and FROST H.M. Variations in osteoblastic activity with age by the osteoid seam index. The Anatomical Record 1963, 146, 3, 209-213.
- VIRCHOW R. Das normale knochenwachsthum und die rechrtsche storung desselben birchows. Arch. Path. Anat. 1853, 5, 409-507.
- WALLIS L.A. et ENGLE R.L. The adult Fanconi syndrome. II - Review of eighteen cases. Amer. J. Med. 1957, 1, 13-23.
- WAREMBOURG H., PAUCHANT M., VOISIN C. et LE DANTEC G. Le syndrome de Looser-Milkman. A propos de 2 observations. Lille Med. 1963, 8, 6, 529-532.
- WARTER J., WEILL J.P. et SIMLER M. Sténose duodénale sous-vatérienne : tétanie et ostéomalacie. Action de la corticothérapie. Sem. Hop. Paris, 1958, 34, 56, 2934-2940.
- WHITFIELD A.G.W., CRANE C.W., FRENCH J.M. and BAYLEY T.J. Life without a pancreas. Lancet 1965, 1, 7387, 675-677.

WILSON D.R. and YENDT E.R. Treatment of the adult Fanconi syndrome with oral phosphate supplements and alkali. Report of two cases associated with nephrolithiasis. Amer. J. Med. 1963, 35, 4, 487-511.

WILSON D.R., YORK S.E., JAWORSKI Z.F. and YENDT E.R. Studies in hypophosphatemic vitamin D-refractory osteomalacia in adults. Oral phosphate supplements as an adjunct to therapy. Medecine 1965, 44, 2, 99-134.

XVIème Congrès des Pédiatres de Langue Française. Les insuffisances congénitales du tubule rénal chez l'enfant. Expansion Scientifique Française Edit. Paris 1957 - 1 vol. 357 p.

YOSHIKAWA S., KAWABATA M., HATSUYAMA Y., HOSOKAWA O. and FUJITA T. A typical vitamin-D resistant osteomalacia. Report of a case. J. Bone Jt. Surg. 1964, 46/A, 5, 998-1007.

TABLE DES MATIERES

	pages
Chapitre I Historique	1
Chapitre II Définition	5
Chapitre III Etude clinique, radiologique et anatomique	7
Chapitre IV Les ostéomalacies d'apport	19
A - Les signes biologiques	19
B - Les différents aspects étiologiques	24
I . Les ostéomalacies par carence alimentaire	24
II . Les ostéomalacies par carence d'absorption	28
a/ malabsorption intestinale	28
b/ insuffisance pancréatique	34
c/ atteinte hépato-biliaire	35
d/ gastrectomie	40
e/ insuffisance rénale glomérulaire	58
III . Les ostéomalacies de la sénescence	61
IV . Les ostéomalacies "sans cause décelable"	78
Chapitre V Les ostéomalacies d'élimination	83
I . Les acidoses tubulaires	84
II . Le diabète phosphoré	88
III . Les diabètes phospho-gluco-aminés	98
IV . Le diabète calcique	104
Chapitre VI Les ostéomalacies limites	107
I . L'ostéoporo-malacie	108
II . L'ostéomalacie biologique	115
III . Le syndrome de Looser-Milkman	123
Chapitre VII Les formes associées	129
I . Ostéomalacie et hyperparathyroïdie	129
II . Ostéomalacie et myélome multiple	131
III . Ostéomalacie et maladie de Paget	132
IV . Les autres associations	134
Chapitre VIII Pathogénie	137
Chapitre IX Traitement	147
Résumé	157
Conclusions	161
Bibliographie	163

